

DIE HAEMOPHILE ARTHROPATHIE

Ein Beitrag mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese

Dr. G. Weseloh



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548410_0062

Aus der Orthopädischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. D. Hohmann

DIE HAEMOPHILE ARTHROPATHIE

Ein Beitrag mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese

Der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
als Habilitationsschrift

vorgelegt
von
Dr. G. Weseloh



Tag der Habilitation: 23. 8. 1973

Inhaltsverzeichnis
=====

	Seite
A. Einleitung	1
B. Klinik der hämophilen Arthropathie	4
C. Röntgenbefunde	13
D. Klassifizierung der hämophilen Arthropathie	27
E. Pathogenese der hämophilen Arthro - pathie	33
a. Literaturübersicht	33
b. Eigene Untersuchungen	39
1. Material	43
2. Methodik	51
3. Ergebnisse	55
4. Diskussion der Ergebnisse	64
F. Therapeutische Aspekte	75
G. Zusammenfassung	85
H. Literaturverzeichnis	88

Einleitung
=====

Die Hämophilie ist durch einen Mangel der Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX gekennzeichnet. Man unterscheidet demnach zwei Hämophilieformen: die Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel) und die Hämophilie B (Faktor IX-Mangel). Aufgrund dieser Gerinnungsdefekte eintretende traumatisch bedingte oder spontane Blutungen bestimmen das Krankheitsbild der hämophilen Patienten. Vor allem sind es Gelenkblutungen, die, in Abhängigkeit des Schweregrades der Erkrankung und der Blutungshäufigkeit, zur Ausbildung schwerster Arthropathien führen können.

Obwohl die Hämophilie schon vor 2 000 Jahren bekannt war (125) , wurde erst im 19. und zu Beginn des 20. Jahrhunderts durch zahlreiche Veröffentlichungen das Interesse auf die hämophilen Gelenkblutungen und ihre Folgeerscheinungen gelenkt, deren Behandlung jedoch wegen der mangelnden Kenntnisse ursächlicher Zusammenhänge auf wenig erfolgversprechende Maßnahmen beschränkt und von einer zuweilen fatalistischen Denkweise geprägt war (34, 39, 54, 75, 93, 95, 142, 148). Erst durch die bahnbrechenden Fortschritte in der Erforschung gerinnungsphysiologischer und physicochemischer Eigenschaften der antihämophilen Globuline A und B (Gerinnungsfaktoren VIII und IX) innerhalb der letzten 40 Jahre gelang es, hochwirksame Substitutionspräparate (Ersatzprodukte für die fehlenden Blutfaktoren) zu entwickeln, deren therapeutische Anwendung die Beherrschung akuter, unter Umständen lebensbedrohlicher Blutungen sicherte (1, 6, 7, 20, 36, 76, 81, 100, 107, 108, 109).

Die Lebenserwartung hämophiler Patienten konnte durch dieses erfolgreiche Bemühen um eine Verbesserung der Blutstillungstherapie deutlich gesteigert werden. Lag sie noch 1943 bei durchschnittlich 16,5 Jahren (5), so erreicht sie heute nahezu den Normwert blutgesunder Personen (85).

Mit dieser erfreulichen Entwicklung verknüpft stellen sich jedoch weitere therapeutische Probleme. Die Folgeerscheinungen von Gelenkblutungen prägen mit zunehmendem Alter immer deutlicher den Krankheitszustand des Hämophilen. Es resultieren schwerwiegende Funktionseinbußen für den Bewegungsapparat, die das Schicksal des Patienten in der Schul- und Berufsausbildung, in seiner familiären und sozialen Stellung maßgeblich beeinflussen können (85).

Die Forderung nach intensiven Bemühungen zur Verhütung oder Beseitigung bzw. Besserung körperbehindernder Gelenkaffektionen wurde in jüngster Zeit durch eine Vielzahl von Veröffentlichungen nachdrücklich artikuliert (4, 17, 24, 26, 28, 29, 30, 44, 50, 68, 69, 70, 97, 151).

In der Bundesrepublik waren es vor allem LANDBECK und Mitarbeiter sowie EGLI und BRACKMANN (37, 38, 79, 81, 82, 84, 85, 87), die sich erfolgreich der Lösung dieser Probleme widmeten. Durch eingehende morphologische Untersuchungen und vor allem langfristiger klinischer Studien konnten die Kenntnisse über die Pathognomonik der hämophilen Arthropathie vertieft und daraus differenzierte Behandlungsmaßnahmen abgeleitet werden (30, 68 u.a.).

Ungeachtet dessen sollte man sich jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß noch viele Fragen zur Pathophysiologie bis heute ungelöst sind und es weiterer Anstrengungen zur Klärung dieser komplexen Problematik bedarf. Namentlich in der Erforschung der chronischen Polyarthrititis war es möglich, durch umfassende Untersuchungen örtlicher biochemischer Veränderungen vielfach die Zusammenhänge von Struktur und Metabolismus der Gelenkkapsel und des Gelenknorpels zu klären und daraus Rückschlüsse für die Therapie zu ziehen (11, 12, 31, 32, 57, 59, 91, 106, 143). Es liegt daher nahe, hieraus Ansätze zum weiteren Studium der hämophilen Arthropathie abzuleiten, in der Hoffnung, den allgemeinen Bestrebungen in der Suche nach wirksameren Behandlungsmöglichkeiten neue Impulse geben zu können.

Klinik der hämophilen Arthropathie

In der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland wird die Zahl der Hämophiliekranken auf etwa 6 000 geschätzt. Es ist also mit 1 Hämophilen auf etwa 4 500 männliche Personen zu rechnen (87).

Mit einer jährlichen Geburtenzahl von etwa 800 000 Kindern kommen 80 Hämophile im Jahr neu hinzu (87) . Dabei ist besonders bemerkenswert, daß nicht alle hämophilen Kinder aus Familien stammen, in denen die Krankheit schon seit mehreren Jahren bekannt ist (familiäre Hämophilie; angeboren, recessiv - geschlechtsgebunden vererbt), vielmehr kommen 30 - 45 % der Patienten aus Familien, in denen das Vorkommen der Hämophilie bisher unbekannt war (sporadische Hämophilie). Das erstmalige Auftreten der Krankheit in einer Familie beruht auf einer Genmutation. In den nachfolgenden Generationen sind diese Familien dann von dem typischen Erbgang betroffen (15, 87). Dies bedeutet, daß bei der heute normalen Lebenserwartung sehr wahrscheinlich eine weitere Zunahme der Patientenzahl zu erwarten ist. Die Hämophilie A (85 %) ist weitaus häufiger als die Hämophilie B (15 %) (87).

Das Krankheitsbild der Hämophilie ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, d.h. von der dem Patienten verbliebenen Restaktivität an antihämophilen Globulin A oder B bzw. an Faktor VIII oder IX (84).

Es werden die schwere (Faktor VIII oder IX 0 - 1 %), die mittelschwere (Faktor VIII oder IX 1 - 5 %) und die leichte Hämophilie (Faktor VIII oder IX 5 - 15 %) unterschieden, fernerhin eine Subhämophilie mit Faktor-VIII und Faktor IX-Werten zwischen 15 und 35 % (84, 87) . Andere Autoren haben eine etwas davon abweichende Unterteilung vorgeschlagen (2, 102) . Besonders Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie (bis 3 % Faktor VIII oder Faktor IX Restaktivität) zeigen eine spontane oder nach meist nur geringfügigem Trauma einsetzende Blutungsneigung in die Haut, den Bereich der Nase, der Mundhöhle, des Magen-Darmtraktes und der Nieren, in erster Linie jedoch in die Gelenke und die Muskulatur. In Fällen mit leichter oder Subhämophilie wird, (dem Anstieg der Rest - aktivität entsprechend), eine derartige Blutungsneigung zunehmend weniger (85, 87) . Speziell bei den Gelenkblutungen und ihren Folgeerscheinungen kommt diese Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung deutlich zum Ausdruck. Es sind vornehmlich Patienten mit schwerer bis mittelschwerer Hämophilie, die unter blutungsbedingten Arthropathien zu leiden haben (2, 85, 87).

Gelenkblutungen betreffen vor allem Kinder (ab 2. bis 3. Lebensjahr) und Jugendliche bis zum Alter von 14 bis 16 Jahren. Nach dieser Lebensperiode werden sie sehr viel seltener und überwiegend nach stärkeren Traumen beobachtet.

Zahlreiche klinische Studien geben übereinstimmend Auskunft, daß der Reihenfolge nach in erster Linie das Kniegelenk betroffen ist, danach werden Ellenbogen, oberes Sprunggelenk und Hüfte genannt (2, 49, 65, 68, 125, 150 u.a.).

Andere Autoren sahen etwas davon abweichend nach den Kniegelenken an zweiter Stelle die Sprunggelenke, dann Ellenbogen, Schultern und Hüften betroffen (33, 41, 139).

Es sind also vor allem die körperfernen Gelenke, die vornehmlich befallen werden, selten die durch einen größeren Weichteilmantel umhüllten wie Hüfte und Schulter. Vielfach wird auch auf die Multiplizität der Gelenkblutungen verwiesen, d.h., daß bei einem Hämophilen selten nur ein Gelenk, sondern überwiegend nacheinander mehrere Gelenke des Patienten in Mitleidenschaft gezogen werden können (23, 27, 30, 68, 125, 150).

Das klinische Bild der h.A. wird von dem Entwicklungsstand und dem Ausmaß der Veränderungen geprägt und ist weiterhin davon abhängig, ob nur ein oder mehrere Gelenke beteiligt sind. Einem Blutungsstillstand folgt gewöhnlich eine vollständige Resorption des Ergusses und eine Wiederherstellung des normalen Gelenkzustandes (30, 78, 85, 129).

Wiederholte massive oder auch nur diskrete Blutungen können jedoch zu schweren Veränderungen in den Gelenken führen, die bleibende Deformität zur Folge haben (17, 24, 27, 29, 30, 33, 49, 52). Dabei scheint eine Beziehung zwischen der Blutungshäufigkeit und dem Schweregrad der h.A. zu bestehen (139, 154). Erste Zeichen einer h.A. sind eine Beugekontraktur, eine Atrophie der gelenkbewegenden Muskeln und eine synovitisch verdickte Gelenkkapsel (17, 30). Besonders am Kniegelenk, Ellenbogen- und oberen Sprunggelenk sind diese Veränderungen augenfällig.

Rezidivierende Blutungen in das Knie sind regelmäßig von einer deutlichen Atrophie und Kraftlosigkeit des M. quadriceps femoris begleitet. Es resultiert ein Überwiegen der kräftigen (oft auch verkürzten), das Kniegelenk beugenden Muskeln. Dabei entwickelt sich, durch zusätzliche Schrumpfung der Gelenkkapsel begünstigt, eine Beugekontraktur. Diese Befunde stellen sich schon häufig im frühen Kindesalter infolge der gerade in dieser Lebensperiode besonders deutlichen Disposition zu Gelenkblutungen ein.



Abb.1

20 jähriger Hämo-
philer, Beugekontraktur,
Muskelatrophie, ange-
deutete Subluxation der
Tibia.

Fixierte und irreversible Deformitäten sind namentlich bei

nicht oder unzureichend behandelten Patienten zu konstatieren. In der Regel handelt es sich dann um kombinierte Veränderungen, die neben der Beugekontraktur des Kniegelenkes die Ausbildung eines Genu valgum und eine Außenrotation der Tibia zeigen (Abb. 1, 2 und 3). In veralteten Fällen kommt öfters eine hintere Subluxation der Tibia hinzu, die therapeutisch praktisch unbeeinflussbar bleibt (30, 54, 85, 86, 118, 146).

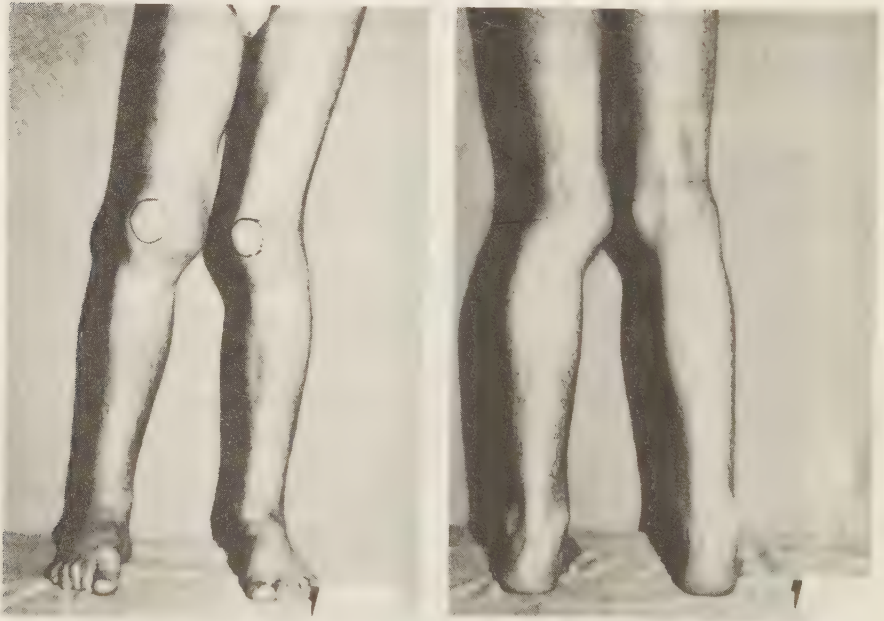


Abb.2 und 3

17 jähriger Hämophiler, Gelenkerguß re., Genu valgum li., Außenrotation des Unterschenkels li., Valgusstellung des Rückfußes li., Varusstellung des Rückfußes re.

Bei älteren Kindern und Erwachsenen zeigen dann die befallenen Knie ein charakteristisch knotig-knorriges Aussehen, dessen Ursache in einem unregelmäßigem, Überschießendem Wachstum der Epiphysen liegt (30, 48, 68). Infolge dieses ungleichmäßigen Wachstums der gelenknahen Epiphysen kann eine Valgus- oder Varusdeformität entstehen (Abb. 4). Durch vorzeitigen Epiphysenschluß bedingt, werden ebenfalls Beinverkürzungen beschrieben, ebenso wie bei mehr gleichmäßig vermehrtem Wachstum der Epiphyse eine Beinverlängerung. Auch die Patella bietet häufig Befunde mit deutlicher Größenzunahme (68).



Abb. 4:
Fortgeschrittene hämophile Arthropathie des re. Kniegelenkes bei einem 44 jährigen Patienten, schweres Genu varum.

Für die Ellenbogengelenke sind unterschiedlich stark ausgeprägte Beugekontrakturen, Valgusfehlstellungen, knorrige Auftreibungen und eine Verbreiterung der Humerusepikondylen typisch. Unregelmäßiges Epiphysenwachstum und in bestimmten Fällen frühzeitiger Schluß der lateralen Epiphysenfugenhälfte werden dafür verantwortlich gemacht (Abb. 5) (30, 48).

Die selten betroffenen Hüftgelenke bieten besonders im fortgeschrittenen Stadium klinische Symptome, die denen einer Dysplasiecoxarthrose ähneln. Es sind dabei Beugekontrakturen, Einschränkung der Rotationsbeweglichkeit und schließlich Beuge- Adduktions- Außenrotationskontrakturen zu vermerken.

Die h.A. des oberen Sprunggelenkes ist durch kolbige Auftreibungen, eingeschränkte Beweglichkeit und Valgus- oder Varusfehlstellungen gekennzeichnet, deren Entwicklung jeweils vom Alter des Patienten und von der gesamten Beinstatik abzuhängen scheint. Kinder mit einem frühzeitig ausgebildetem X-Bein zeigen eher einen Befund im Sinne eines Knickfußes, Jugendliche und Erwachsene weisen bei mehr protrahiert entstandenen Knievalgusstellungen einen kompensatorischen Rückfußvarus auf, bei Genu varum entsprechend eine Valgusdeformität.

Die Schulter neigt zu frühzeitiger Kontraktur, besonders die seitliche Abduktion und die Rotationsbewegungen sind behindert. Augenfällig imponiert die deutliche Atrophie der Schulter- und Oberarmmuskulatur (Abb. 5) (30).

Die übrigen Extremitätengelenke werden ausgesprochen selten befallen (2, 49, 118, 125).



Abb. 5:
Hämophile Arthropathie
des re. Schulter- und Ellen-
bogengelenkes. Atrophie der
Schulter- und Armmuskulatur.
Beugekontraktur des Ellen-
bogens.

Durch die resultierenden Achsabweichungen werden sich auch an den benachbarten, von der h.A. verschonten Gelenke wegen der sich ergebenden Fehlbelastungen Verschleißprozesse einstellen können. Ebenso sind konsekutiv entstandene, zum Teil fixierte Wirbelsäulenfehlstellungen bei veränderter Beinstatik zu erwarten, die wiederum degenerativen Prozessen an den Wirbelgelenken Vorschub leisten können.

Bereits bei Schulkindern und Jugendlichen fanden wir beispielsweise in 38 Fällen, die überwiegend fortgeschrittene Befunde einer h.A. an den unteren Extremitäten aufwiesen, 6 mal eine nicht vollständig ausgleichbare, praktisch immer statisch bedingte Skoliose (130). Es fehlt nicht an Versuchen, die variablen Erscheinungsformen der h.A. zu klassifizieren, um durch Unterscheidung verschiedener Schweregrade der Erkrankung nähere Aufschlüsse über die Entstehung, Verlauf und Prognose zu erlangen. Überwiegend werden dabei klinische und röntgenologische Befunde gemeinsam ausgewertet. Es soll deshalb erst im Anschluß an die Besprechung der röntgenologischen Veränderungen auf diese Möglichkeit der Befunddokumentation eingegangen werden.

Röntgenbefunde der hämophilen Arthropathie
=====

Die röntgenologischen Veränderungen bei hämophilen Gelenken sind im allgemeinen für das Leiden nicht pathognomonisch, jedoch können bestimmte Merkmale im Röntgenbild als für die h.A. typisch verwertet werden (17, 30, 45, 48, 49, 65, 68, 118, 125). Sehr häufig wird eine vermehrte Dichte in den das Gelenk umgebenden Weichteilen beobachtet (30, 39, 48, 68, 118), die als Folge eines diffusen hyperplastischen Prozesses in den Geweben nach einer oder wiederholten Blutungen angesehen wird (30). Die Intensität des Befundes variiert. In einigen Fällen wird eine beinahe kalkdichte Verschattung erreicht (30). Es handelt sich um passagere Zustände, die zumeist noch Zeichen einer Knochen- oder Knorpelläsion vermissen lassen. Bei fortgeschrittener h.A. sind derartige Weichteilverdichtungen nicht mehr auszumachen (68). DE PALMA weist darauf hin, daß die Bestandteile der Gelenkkapsel selbst, wenn sie durch einen Erguß gedehnt sind, eine einheitliche, feine Verschattung mit deutlicher Markierung von den umgebenden Geweben erkennen lassen (30) .

Die von FREUND, FONIO, REINECKE und WOHLWILL (48, 52, 118) vertretende Auffassung, daß eine Verdichtung des Synovialgewebes durch den großen Gehalt an Hämosiderin bedingt sei, wird heute bezweifelt (17, 113).

Mit Fortschreiten des arthropathischen Prozesses kommt es zur Knochenatrophie, besonders in den Epiphysen (bei Kindern) aber auch im diaphysären Bereich. Diese Atrophie ist begleitet

von einer teilweise ausgeprägten Vergrößerung der trabekulären Struktur (30, 68, 125) . Bei alten Menschen bilden sich diese Zeichen mit der Einmündung in stationäre Phasen des Krankheitsbildes wieder zurück.

Am wachsenden Skelett wird eine beschleunigte, röntgenologisch erfaßbare Entwicklung der Ossifikationskerne und Vergrößerung der Epiphysen ausgelöst. Dieses überschießende Wachstum ist unregelmäßig in ihrem Erscheinungsbild und betrifft die Epiphyse insgesamt. Bilder mit vollständigem oder partiellem, vorzeit eingetretenem Epiphysenschluß sind nicht selten (30, 49, 68).

Besonders augenfällig sind die in der Regel meist als Zysten bezeichneten Defekte im subchondralen und spongiösen Knochen (2, 39, 52, 43, 63, 65, 68, 112, 129, 150).

Nach JORDAN (70) stellen diese Zysten besonders charakteristische Röntgenbefunde der h.A. dar. Er beschreibt sie als die sich zuerst irreversibel manifestierende Gelenkläsion. Die Zystenbildungen variieren in ihrer Gestalt und wirken gelegentlich wie ausgestanzte Defekte. Einige scheinen in Verbindung mit dem Gelenkcavum zu stehen. JORDAN mißt diesem Phänomen besondere Bedeutung hinsichtlich der Genese der h.A. bei, worauf im nächsten Kapitel noch näher eingegangen werden soll. Häufig finden sich auch Zystenbildungen in größerem Abstand zur Gelenkoberfläche.

Im weiteren Verlauf werden Erosionen an den seitlichen Gelenkbegrenzungen sichtbar, wodurch die dem Gelenkspalt näher gelegenen, unterhöhlten Gelenkpartien als Pseudorandwulst imponieren (49). Die knöchernen Komponenten zeigen sich verbreitert und verplumpzt. Schließlich werden zunehmend Veränderungen evident, die degenerativen Arthropathien ähnlich sind. Der Gelenkspalt ist mehr oder weniger deutlich verschmälert, zuweilen ganz obliteriert. Konturunterbrechungen mit gezackter, kantiger oder gewellter Begrenzung, Entrundung bzw. Abflachung der Gelenkflächen vervollständigen das Bild eines fortgeschrittenen destruktiven Prozesses (30, 68). Knöcherne Ankylosen werden nur sehr selten beschrieben (17, 41, 49, 65, 70). Wir selbst haben diesen Befund nur 1 mal erheben können.



Abb.6

Hämophile Kniegelenksarthropathie li. Vergrößerung der Femurepiphyse, Gelenkspaltverschmälerung, unruhige Konturen der Gelenkflächen, angedeutete Vergrößerung der Fossa intercondylica.

Neben diesen vorhergehend geschilderten Befunden lassen die verschiedenen Gelenke noch weitere, zum Teil für die h.A. spezifisch imponierende Veränderungen erkennen. Auf besondere Befunde am Hüftgelenk soll zum Schluß dieser Einzelbesprechung eingegangen werden.

Am Kniegelenk (Abb. 6,7 u.8) sind die erwähnten Pseudorandwulstbildungen besonders auffällig. Sehr häufig, und auch frühzeitig, zeigt sich eine Ausweitung und Vertiefung der Fossa intercondylica mit scharf umschriebener Begrenzung (17, 68, 118). Die Eminentia intercondylica wirkt verplumpt und aufgelockert. Die Patella nimmt, nachdem sie zunächst namentlich in ihrem a.p.Diameter eine Vergrößerung erfahren hat, eine eckige Gestalt im Bereich des distalen Poles an (" Squaring off " nach JORDAN) (68).

Subluxationen des Tibiakopfes und Außendrehung der Unterschenkel kommen ebenso wie im klinischen Befund auch im Röntgenbild zur Darstellung (30, 68).

Die oberen Sprunggelenke (Abb. 9) präsentieren bei fortgeschrittener h.A. Bilder mit Abflachung und " Squaring off " - Phänomen des Talus. DE PALMA (30) betont bei subchondralen Defekten Abflachung und Fragmentation der betroffenen Epiphysen.

Röntgenaufnahmen des Schultergelenkes (Abb. 10) lassen zuweilen eine Elongation des Scapulahalses sowie vorstehende, schnabelförmige pseudoosteophytäre Auswulstungen an den Gelenkkanten des Humeruskopfes erkennen (30, 39, 49). FONIO (43) beschreibt eine typische Axtform des proximalen Humerusendes.

Abb. 7:

Schwere hämophile
Arthropathie des Knie-
gelenkes eines 32 jäh-
rigen Patienten. Ver-
breiterung und Ver-
plumpung der gelenk-
nahen Skelettanteile,
strähnige Struktur,
Zystenbildungen, Skle-
rosierung, Randwulst-
bildung, Vergrößerung
der Fossa intercondy-
lica, Gelenkspaltver-
schmälerung.



Abb. 8:

Seitliche Aufnahme des
Kniegelenkes v. Abb. 7.
Zystenbildungen, Sklero-
sierung, Randwulstbildung,
Gelenkspaltverschmälerung,
"Squaring off" der Patella.

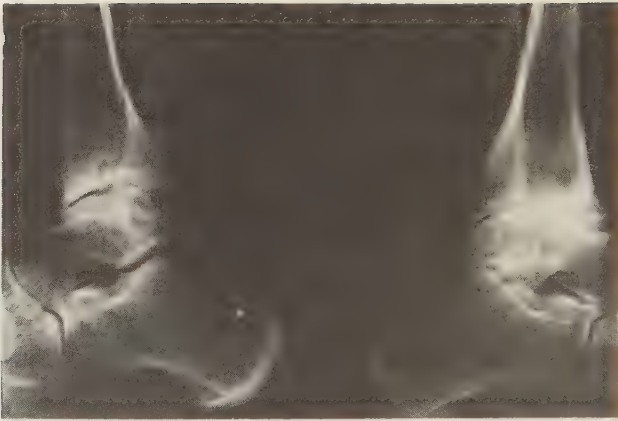


Abb. 9: Fortgeschrittene hämphile Arthropathie eines 41 jährigen im Bereich beider oberer Sprunggelenke. Verbreiterung und Verplumpung der Gelenkkörper. Zysten, Sklerosierung, Auswulstungen, Gelenkspaltverschmälerung, Entrundung des Talus.



Abb.10: Hämphile Arthropathie der Schulter bei einem 19 jährigen Patienten. Auffällige Zystenbildungen im Humeruskopf, angedeutete Axtform (s. Text).



Abb. 11: Ausgeprägte hämophile Arthropathie beider Ellenbogengelenke bei einem 24 jährigen Patienten. Typische Vergrößerung des Radiusköpfchens, gelenknahe Zysten, unscharfe Gelenkkonturen, Gelenkspaltverschmälerung.

Für die h.A. des Ellenbogengelenkes (Abb. 11) sind eine Vertiefung der Incisura semilunaris ulnae, der Incisura radialis und der Fossa olecrani symptomatisch. Als ganz besonders typisch für die h.A. wird die Vergrößerung des Radiusköpfchens angesehen (30, 41, 68, 150). Spornbildungen an der Olecranonspitze und am Proc. coronoideus ulnae sind oft zu registrieren.

Die hämophilen Handgelenksarthropathien sind selten. Es wird in einigen Fällen eine dorsale Abweichung des distalen Ulna endes vermerkt, wodurch eine vollständige Luxation des Carpoulnargelenkes entstehen kann (2). FONIO und BÜHLER geben eine Abschrägung und Arosion der Radiusgelenkfläche an (49).

Veränderungen an Händen und Füßen werden nur spärlich beobachtet. In Einzelfällen sind aber auch hier ausgeprägte Befunde mit schweren Hand- oder Fußwurzeldestruktionen möglich, manchmal begleitet von Zuständen wie bei einem Mb. Sudeck (2, 48, 68, 118, 125).

Blutungen in die Hüftgelenke können im Kindesalter zur Abflachung und Fragmentation des Femurkopfes, ähnlich wie beim Mb. Perthes führen (2, 17, 68, 94). PETERSON (110) sowie CAFFEY und SCHLESINGER (25) geben an, daß zusätzliche Veränderungen am Acetabulum differentialdiagnostisch gegenüber dem Mb. Perthes verwertet werden können. Beim Jugendlichen und Erwachsenen werden mit Zunahme des Schweregrades der h.A. ausgeprägte, destruierende Prozesse mit Kopfdeformierungen, Verkürzung des Schenkelhalses, Gelenkspaltverschmälerung und korrespondierenden Reaktionen an der Pfanne sichtbar (Abb. 12) (2, 48, 68, 94, 110, 112, 118, 125).



Abb.12: Hämophile Hüftgelenksarthropathie bei einem 23 jährigen Patienten. Hüftkopfdeformierung, Auswulstungen, Zystenbildungen, gelenknahe Sklerosierung, Knochenerosionen, unscharfe Zeichnung der Gelenkkonturen, Gelenkspaltverschmälerung.

Neben diesen bereits wiederholt publizierten Hüftbefunden fiel uns eine im Kindes- und Jugendlichenalter zu konstan-
tierende Besonderheit im Sinne einer betonten Valgusstellung
der Schenkelhälse auf, die im Schrifttum bisher kaum be-
rücksichtigt und deren Genese noch nicht näher diskutiert
wurde. FAVRE - GILLY und Mitarbeiter (45) berichten über
eine auffallend hohe Rate von Coxa valga bei Hämophilen und
deuten auf die Schwierigkeit hin, die Wertigkeit dieses
Phänomens zu interpretieren. BOLDERO (17) erwähnt ein fort-
bestehendes " foetal alignement " der Femura bei einem
7 jährigen Jungen mit rezidivierenden Kniegelenksblutungen
in früher Kindheit. Andere Autoren, die z.B. ein größeres

Krankengut überblicken, lassen Angaben zum gehäuften Auftreten einer Coxa valga bei Hämophilen vermissen (30, 48, 68, 125). Wir selbst wurden auf diese Befunde anlässlich einer klinischen und röntgenologischen Untersuchung von 38 Jungen aufmerksam, die sich zu einer kurmäßigen Behandlung in Nürnberg - Schwaig aufhielten (130).



Abb. 13: "Entlastungs-Coxa valga" bei einem 12 jährigen Hämophilen. Keine Pfannendysplasie (s. Text).

Bei 11 Patienten im Alter zwischen 6 und 15 Jahren war eine von der Norm abweichende Beweglichkeit (meist im Sinne einer vermehrten Innenrotation) aufgefallen. Die Röntgenbilder zeigten in allen Fällen eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Coxa valga (Abb. 13). Vereinzelt fertigten wir zusätzlich Antetorsionsaufnahmen an, die immer eine nicht

vermehrte Antetorsion des Schenkelhalses erkennen ließen. Betonen möchten wir besonders, daß bei allen dieser 11 Jungen (über mindestens 2 Jahre hinweg) wiederholte Blutungen in die Kniegelenke bekannt waren, die zu unterschiedlich schweren h.A. geführt hatten. Valgusdeformitäten an der Hüfte ohne korrespondierende Kniearthropathien fanden sich also nicht. Auch in unserem übrigen Material, das später noch näher beschrieben werden soll, konnte mit knapp einem Drittel aller Fälle im Kindesalter eine praktisch gleich hohe Frequenz von Coxa valga-Befunden ausgemacht werden.

Hüftbeschwerden wurden nicht angegeben. Röntgenologisch war mit der Valgusstellung bei einigen Patienten eine nur knapp ausreichende Kopfüberdachung durch die Hüftpfanne zu registrieren. Dysplastische Pfannen waren nicht zu befunden. Im übrigen ließen sich arthropathische Prozesse (wie oben beschrieben) ausschließen, so auch Veränderungen mit einem dem Mb. Perthes vergleichbaren Bild, wie wir sie in zwei anderen Fällen sahen. Wenn man berücksichtigt, daß immer gleichzeitig eine ein oder beidseitige Kniegelenksarthropathie vermerkt wurde, so liegt es nahe, die Ursache der Coxa valga in Zusammenhang mit diesen Kniealterationen zu suchen.

Jede Gelenkblutung, (besonders auch in das Knie), zwingt zu einer mehr oder weniger vollständigen Immobilisierung bzw. Entlastung der betroffenen Extremität. Bei Verläufen mit wiederholten Gelenkaffektionen über Monate und Jahre hinweg müssen dann jeweils längere Immobilisierungsphasen

in Rechnung gestellt werden. Man hat MAU (101) darauf hingewiesen, daß bei Bettruhe oder Entlastung eines Beines die Funktion der Hüftabduzierenden Muskelgruppe ausfällt. Wegen des Fehlens der Abduktorenfunktion verläuft die Resultierende der auf das proximale Femurende einwirkenden Muskelkräfte in einer vertikalen oder steileren Richtung. Die Kräfte (z.B. Adduktoren), welche eine Coxa valga erzeugen, überwiegen und eine " Entlastungs-Coxa valga " oder " Unterfunktions-Coxa valga " stellt sich ein, denn beim Ausbleiben der Belastung und der aktiven Kontraktion der Abduktoren spielt wohl hauptsächlich der Muskeltonus eine Rolle. Unter dieser Annahme dominiert bei weitem der große Querschnitt der langen pelvi-femorale Muskeln. Wahrscheinlich hat also nicht nur das Körpergewicht und die Kontraktion, sondern auch der Muskeltonus einen Einfluß auf die Gestaltung des Schenkelhalses (MAU). Übernehmen wir diese Erkenntnisse für die Beurteilung der beobachteten Valgusdeformitäten beim hämophilen Kind, so mag die Annahme erlaubt sein, daß diese Hüftbefunde durch Entlastung der unteren Extremitäten hervorgerufen werden.

Es drängt sich dabei nun die Frage auf, ob eine Valgusdeformität des proximalen Femurendes auch die Stellung der Beinachsen beeinflussen kann. Nach H.E.MÜLLER (104) muß man davon ausgehen, daß in der Tat der Schenkelhalswinkel für die Achsenstellung des Beines mitbestimmend ist.

Beim Aufrechststehenden mit geschlossenen Füßen verläuft die Vertikallinie senkrecht zur Kniegelenksachse (Abb. 14).

Die Kniegelenksflächen werden gleichmäßig belastet (104).

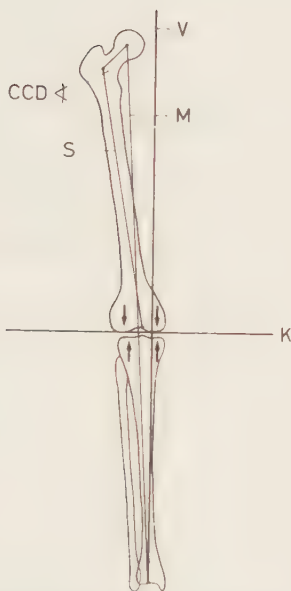


Abb. 14:

Normale statische Verhältnisse an der unteren Extremität nach M.E. MÜLLER.

(V = Vertikallinie,
K = Kniegelenksachse,
S = Schenkelschaftachse,
M = Mechanische Längsachse).

Mit Vergrößerung des Schenkelhalsschaftwinkels (CCD) tritt nun eine Verkleinerung des Abstandes zwischen Schenkelschaftachse und Vertikallinie ein. Die mechanische Längsachse verläuft seitlich versetzt und es resultiert eine vermehrte Beanspruchung der fibularen Gelenkanteile des Knies (Abb. 15).

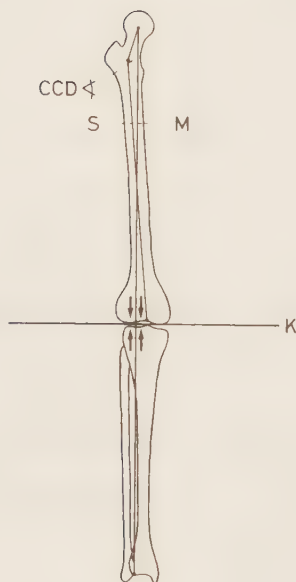


Abb. 15:

Statische Verhältnisse an
der unteren Extremität bei
Coxa valga.

Vermehrte Belastung der
fibularen Kniegelenksan-
teile (s. Text).

Unterstellt man gleichzeitig örtliche, arthropathische Reaktionen am Knie, welche die Tragfähigkeit der gelenk - bildenden Skelettanteile beeinträchtigen, so würde neben lokalen Ursachen die Coxa valga als zusätzliche Komponente zur Entstehung der oft beobachteten X-Beinbildung bei Hämophilen in Betracht zu ziehen sein.

KLASSIFIZIERUNG DER HÄMOPHILEN ARTHROPATHIE =====

Die Vielfalt an klinischen und röntgenologischen Merkmalen, die das Krankheitsbild der h.A. kennzeichnen, wurde in den vorhergehenden Ausführungen verdeutlicht. Das Bedürfnis, die in Abhängigkeit vom Alter, der Blutungshäufigkeit und Schweregrade der Hämophilen variierenden Befunde zu ordnen, veranlaßte eine Reihe von Autoren dazu, eine Klassifizierung der h.A. vorzunehmen. Dabei wurden voneinander abweichende Modelle entwickelt, je nachdem, unter welchem Gesichtspunkt sie notwendig erschienen (Prüfung von Therapieerfolgen, Röntgenverlaufskontrollen in Abhängigkeit zur Blutungshäufigkeit, Beurteilung des Verlaufes unter Berücksichtigung des Alters des Patienten, Pathogenese der h.A. usw.) (2, 4, 17, 3a, 65, 68, 75). Zur besseren Übersicht möchten wir hier nur drei Klassifizierungsmodelle näher besprechen.

JORDAN (68) unterscheidet unter Berücksichtigung vornehmlich röntgenologischer Daten frühe, leichte, schwere und späte Veränderungen. Die Einteilung dient besonders zur Beurteilung des Verlaufes der h.A. unter orthopädisch-konservativen Behandlungsmaßnahmen. DE PALMA (30) differenziert 4 Schweregrade der h.A. nach klinischen Manifestationen und röntgenologischen Veränderungen. AHLBERG hat im Prinzip diese Unterteilung bei der Auswertung seines Materials übernommen, beschränkt sich in der Klassifikation schließlich nur auf die Schweregrade II, III und IV, weil die Frühveränderungen,

besonders im Röntgenbild sich als zu subtil erwiesen, um als Basis für eine weitere Klassifizierungsgruppe (Grad I nach DE PALMA) dienen zu können.

DE PALMA hat für diese erste Gruppe folgende Merkmale vorgeschlagen:

Keine Deformitäten, keine Einschränkung der Beweglichkeit, Muskelatrophie, Verdickung des synovialen und subsynovialen Gewebes, keine knöchernen oder knorpeligen Veränderungen im Röntgenbild, Verdichtung des Kapselgewebes oder generalisiert in den Knochenenden im Röntgenbild.

AHLBERG (2) benutzt demnach folgende Einteilung:

Grad II - geringe Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit ohne Beeinträchtigung der Funktion. Verbreiterung der Epiphysen, subchondrale Zystenbildung und/oder vermehrte trabekuläre Zeichnung an den Knochenenden.

Grad III - Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit mit Beeinträchtigung der Funktion. Auftreten von Valgus-, Varus-, Subluxations- oder Rotationsdeformitäten. Röntgenologisch erfaßbare Verschmälerung des Gelenkspaltes, Osteophyten, Pseudorandwulstbildungen und/oder Inkongruenz der Gelenkflächen. Sklerosierungen an den gelenknahen Knochenabschnitten.

Grad IV - Veränderungen wie Grad III, jedoch weiter fortgeschritten. Klinisch Ankylose oder entscheidende Einbuße in der Beweglichkeit, ausgeprägte Funktionsbehinderung, schwere Deformitäten, deutliche Sklerosierung an den Knochenenden.

Dieses Einteilungsschema erscheint uns besonders übersichtlich und zweckmäßig, so daß wir unsere Befunde in der gleichen Weise dokumentiert haben.

Altersverteilung in Jahren

	0-9	10-19	20-29	30-39	>40	Gesamt
Anzahl der Patienten	20	21	7	3	5	56

Tab.1: Altersverteilung der untersuchten hämophilen Patienten (s. Text).

Von insgesamt 106 erfaßten hämophilen Patienten haben wir 56 (49 Hämophile A, 7 Hämophile B) eingehend klinisch und röntgenologisch untersuchen können (Tab. 1). Es handelt sich dabei nicht um ein allgemein für die Hämophilie repräsentatives Patientengut. Alle Patienten boten bereits manifeste Gelenkbefunde und kamen mit der Frage nach orthopädischen Behandlungsmöglichkeiten zur Untersuchung, deshalb fehlen auch Hämophile ohne oder mit nur geringen Zeichen einer h.A. (Grad I der Klassifikation nach DE PALMA). Eine Reihe von ihnen stellte sich mehrmals vor, hier wurde für diese Dokumentation nur der Anfangsbefund verwertet. Eine gesonderte Aufführung der einzelnen Befunde nach Patienten mit Hämophilie A oder Hämophilie B erfolgt nicht, weil keine Unterschiede in der Symptomatologie dieser Hämophilieformen

bestehen, soweit es die Gelenkaffektionen betrifft.
(RAMGREN, AHLBERG) (2, 117).

Lokalisation
der haemophilen Arthropathie

Anzahl der Pat.	56
Betroffene Gelenke:	
Hüfte	9
Knie	93
oberes Sprunggelenk und Fuß	24
Schulter	2
Ellbogen	27
Gesamtzahl der betroffenen Gelenke	155

Tab. 2:

Lokalisation der hämophilen
Arthropathie (s. Text).

Das Kniegelenk ist am häufigsten betroffen (Tab. 2), wesentlich weniger die Ellenbogen- und oberen Sprunggelenke. Hüft- und Schulteraffektionen waren nur selten zu beobachten. Handgelenksarthropathien und Befall des Handskeletts selbst sahen wir nicht. Bei einem 54 jährigen Bluter war eine Fußwurzelarthropathie zu vermerken, bei einem 44 jährigen eine Arthrose des Talo-Calcaneargelenkes. (In den Tabellen bei den oberen Sprunggelenksarthropathien berücksichtigt).

Schweregrade der
haemophilen Arthropathie

	Anzahl der betroffenen Gelenke
Grad 2	57
Grad 3	66
Grad 4	32
Gesamt	155

Tab. 3:

Schweregrade der hämophilen
Arthropathie (s. Text).

Die Schweregrade II und III überwiegen in ihrer Gesamtheit (Tab. 3), jedoch ist allgemein eine Zunahme des Schweregrades der arthropathischen Veränderungen mit steigendem Alter zu verzeichnen (Tab. 4).

Diese kurz gefaßte Zusammenstellung soll verdeutlichen, in welch erheblichem Maße der Hämophile durch Gelenkblutungen und besonders deren Folgezustände betroffen werden kann. Es liegt auf der Hand, daß den Patienten, wenn keine geeigneten therapeutischen Maßnahmen zur Anwendung kommen, ein Leben mit schwerster Körperbehinderung in vielen Fälle nicht erspart bleibt. Sind jetzt die Probleme einer zuverlässig und rasch wirksamen Blutstillungstherapie gelöst, so sollte heute um so mehr das Augenmerk auf die Suche nach noch besseren Behandlungsmöglichkeiten der h.A. gelenkt werden. Hier weitere Fortschritte zu erarbeiten fordert auch, die ursächlichen Zusammenhänge zur Genese der h.A. weiter zu klären.

Verteilung der Schweregrade in den einzelnen Altersgruppen

Alter	0-9	10-19	20-29	30-39	40	Gesamt
Anzahl der Pat.	20	21	7	3	5	56
Anzahl der betr. Gelenke:						
Grad 2	24	25	3	2	3	57
Grad 3	13	31	11	4	7	66
Grad 4	-	7	12	5	8	32
Gesamt	37	63	26	11	18	155

Tab..4:

Verteilung der Schweregrade in den einzelnen Altersgruppen bei hämophilen Patienten (s. Text)

Pathogenese der hämophilen Arthropathie

=====

Literaturübersicht

Erste Beiträge zur Pathogenese der h.A. wurden von DUBOIS (34) 1838 und LOSSEN (95) 1876 veröffentlicht. Fundierte Arbeiten von KÖNIG, VULLIET, TILLMANN, GOCHT u.a. (54, 75 142, 148) schufen die Voraussetzung für eine breitbasige und detaillierte Erörterung. Vor allem die von KÖNIG (75) 1892 eingeführte Einteilung der Gelenkkomplikationen beim Bluter in 3 Gruppen, die sich auf klinische und morphologische Studien stützt, bestimmte über viele Jahre hinweg die Anschauung über die Genese der hämophilen Arthropathie. Es wurde die Theorie entwickelt, daß als Ursache für diese Veränderungen allein dem Bluterguß selbst eine entscheidende Rolle beizumessen sei: Der enorme intrartikuläre Druckanstieg nach einer Gelenkblutung wurde ursächlich für die Entstehung von Drucknekrosen an den seitlichen Gelenkbegrenzungen verantwortlich gemacht. Dem Gelenkknorpel sprach man dabei die Fähigkeit zu, " dem Hämatomdruck den größten Widerstand " entgegensetzen zu können (Freund, 52).

Das Gelenkhämatom nahm nach Auffassung mehrerer Autoren " eine Zwischenstellung zwischen einem Aneurysma und einem gewöhnlichen Bluterguß ein ". Wie ein Aneurysma sollte ein hämophiles Hämatom also den Knochen usurieren und zu fortschreitenden Zerstörungen des Knochens führen können (27, 48, 52, 112, 118).

Diese Interpretation zur Pathogenese der h.A. wird heute

kaum noch aufrecht erhalten. Die derzeit vorherrschende Meinung darüber stützt sich hauptsächlich auf Kenntnisse klinischer und röntgenologischer Befunde, Verlaufsbeobachtungen und morphologischer, einschließlich tierexperimenteller Studien (17, 26, 28, 29, 30, 50, 70, 71, 74, 85, 97, 98, 102, 139, 150, 144, 145, 150) und soll im folgenden, die wesentlichsten Gesichtspunkte berücksichtigend, wiedergegeben werden: Ein massiver Bluterguß wird von starken Schmerzen begleitet. Ursache dafür sind eine starke Dehnung der kapsulären und perikapsulären Gewebe und ihre Infiltration sowie Irritation durch "schädigende Elemente " im Blut (DE PALMA, 30). Diese Schmerzen und Muskelspasmen lösen eine Schonhaltung (Beugestellung) aus. Der Zustand ist reversibel, wenn aber weitere Blutungen folgen, führt die Ablagerung von Blutbestandteilen in die umgebenden Gewebe zu einer zellulären Reaktion im Sinne einer vermehrten Vaskularisation, Hyperplasie und Verdickung aller beteiligten Gewebe. Mit Fortschreiten des Prozesses entwickelt sich eine Proliferation des fibrösen Gewebes bis zur narbigen Umwandlung, es verliert die normale Elastizität und wird kontrakt. Parallel dazu bildet sich eine zunehmende Atrophie der gelenkbewegenden Muskulatur (bes. Streckmuskulatur) aus. Das gestörte Muskelgleichgewicht beeinflusst zusätzlich die Neigung zur Beugekontraktur (17, 30, 121, 154). Das hyperplastische Synovialgewebe überwuchert die Gelenkoberfläche und leitet eine Erosion des Knorpels, später die Zerstörung der subchondralen und spongiösen Bereiche des Knochens ein (30). Schwere Knorpel - Knochendestruktionen prägen den endgültigen Zustand. Für

diese Entwicklung mitbestimmend werden durch den Hämatomdruck (Kompression der synovialen und subchondralen Gefäße) hervorgerufene ischämische Schädigungen des Knorpels und subchondralen Knochens verantwortlich gemacht (17, 33, 97, 145).

Das unregelmäßige, überschießende Wachstum der Epiphysen bezieht man auf eine gesteigerte Durchblutung der Epiphysengefäße. Diese Mehrdurchblutung wird auf eine reaktive Vasodilatation zurückgeführt (17, 85, 145).

Es fehlt nicht an Beiträgen, die dem Gelenkerguß selbst nur eine untergeordnete Rolle zusprechen. JORDAN (68) vertritt den Standpunkt, daß der blutige Gelenkerguß keinen ursächlichen Faktor für die Entwicklung der h.A. darstellt. Nach seiner Meinung sind es vielmehr Blutungen in den Knochen, häufig in der Nähe der Gelenkfläche, die das entscheidende Moment für die Genese der h.A. darstellen : " Die Blutungen in den Knochen verursachen schwere Schmerzen, mehr als Gelenk- oder Weichteilblutungen. Sie führen zu Drucknekrosen im Knochen, die sich frühzeitig im Röntgenbild als vermehrte Strahlendurchgängigkeit oder Höhlenbildung in Form runder bis ovaler Bezirke als sogenannte Pseudozysten, juxtaartikuläre Zysten oder subchondrale Zysten manifestieren. Einige dieser Aushöhlungen reichen bis zur Grenze der Gelenkoberfläche und zum Knorpel, der sie bedeckt. Größere können die ganze Ausdehnung der Epiphysen einnehmen und finden sich auch häufig in der Patella.

Unter dem Druck des Körpergewichtes und der Bewegung bricht die Gelenkoberfläche mit ihrem Knorpelüberzug in die Höhlenbildungen ein ". Dieser Vorgang stellt nach Auffassung des Autors die entscheidende, initiale Läsion dar. CHAPCHAL (20) schließt sich dieser Meinung weitgehend an: " Den Gelenk - blutungen kommt im Hinblick auf die Entstehung der h.A. keine Bedeutung zu. Im ungünstigsten Falle kommt es zu Synovitis, die freilich den Knorpel durch Ernährungsstörungen und ein - wandernden Pannus gefährdet, aber nicht zum primären Bilde der Arthropathien führt. Hämophile Arthropathien entstehen aufgrund von Knochenblutungen ".

SWANTON (. 140) berichtet in ihren tierexperimentellen Untersuchungen an hämophilen Hunden über Knochenzysten, die mit dem Gelenk im Bereich cartilaginärer Erosionen kommunizieren. Die Zysten sind von einem feinen Synovialgewebe umgrenzt und mit fibrösem Gewebe ohne Blutpigment ausgefüllt, sie werden nicht in Gelenkbezirken mit regelrechtem Knorpel beschrieben. FREUND und DE PALMA (30 , 52) beobachteten ähnliche Befunde. Sie teilen mit anderen Autoren die Ansicht, daß Knorpelknochenbezirke in zystische Hohlräume einbrechen können, sehen diesen Vorgang aber nur bei bereits manifesten Knorpelschäden entstanden. BOLDERO, ROTHERMEL(17, 121) und andere halten sie für Begleiterscheinungen degenerativer Prozesse. Nach MILLER und Mitarbeiter (102) sind intraartikuläre sowie subchondrale Blutungen, letztere mit der Fähigkeit den gesamten Knorpelbelag abzuheben, das ursächliche Agens für die Ausbildung chronisch-degenerativer Arthropathien. Ähnliche Auffassungen

vertreten WEBB und DIXON, RODNAN u.a. (120, 150). Interessante Befunde veröffentlichten SALERNO und Mitarbeiter (123). Sie sahen in zwei von acht Arthrogrammen hämophiler Kniegelenke eine normal erhaltene Knorpeldicke in Bereichen unregelmäßiger Strukturen des unmittelbar angrenzenden subchondralen Knochens. Diese hatten das Aussehen kleiner, zystischer Läsionen, in die der aufliegende Knorpel eingebrochen war. Als Ergebnis stellte sich eine unterbrochene Gelenkoberfläche trotz der normalen Dicke des bedeckenden Knorpels dar. Die Autoren sprechen subchondralen Blutungen eine bedeutendere Rolle als anderen Faktoren bei der Entstehung arthropathischer Veränderungen zu.

Es sei dahingestellt, inwieweit den hier referierten Ansichten zur Genese der h.A. eine tragende Rolle zugebilligt werden muß. Uns erscheint es jedoch fragwürdig, die in vielen morphologischen Studien dokumentierten Befunde ausschließlich oder ganz überwiegend extraartikulären Blutungen zuschreiben zu wollen. Auch kann die Interpretation mit rein morphologisch erfaßbaren Vorgängen nicht vollends überzeugen. Diese Zweifel werden auch von einer Reihe Autoren geteilt und mit der Forderung nach weiteren Untersuchungen verknüpft (29, 97, 139, 150). Schon FREUND (52) nahm an, daß neben direkter Druckeinwirkung durch das Hämatom auch durch die Anwesenheit des Blutes allein Knochenusurierungen und Knorpelschäden entstehen könnten, " etwa in dem Sinne, daß Zerfallsprodukte des Hämatomes in das Knochengewebe eindringen und es beschädigen ". DE PALMA (30) nennt schädigende Faktoren (" noxious agent in blood "), die morphologischen Veränderungen in der Synovialis und dem Knorpel initiieren.

Die Aufnahme des Gelenkergusses durch das lymphatische System der Synovialis stellt nach DIAMOND (33) die richtungsweisende Voraussetzung zur Entwicklung der h.A. dar. TRUEETA (144) betont die schädigende Wirkung des Blutes auf den Gelenkknorpel. Es wird auf ähnliche Mechanismen wie bei der vilo-nodulären Synovitis verwiesen (28, 98, 102, 150). Mehrere Autoren widmen chondrolytischen Eigenschaften des Plasmins besondere Aufmerksamkeit (28, 64, 80) . Eine vermehrt fibrinolytische Eigenschaft im synovialen Gewebe wird besondere Bedeutung als Schrittmacherfaktor beigemessen (136).BUCHNER (23) diskutiert, ob ein besonderer Gefäßfaktor eine Rolle spielen kann.

Schließlich sollen auch Beiträge erwähnt werden, die speziell tierexperimentelle Untersuchungen bei nichthämophilen Species zum Inhalt haben (35, 51, 53, 61, 64, 73, 114, 115, 116, 120, 122, 153, 155). Vielfach werden nach wiederholten Blutin - jektionen in die Gelenke unterschiedliche Reaktionen an der Synovialis beschrieben (73, 122, 153, 155). Andere Autoren berichten über Knorpelveränderungen (35, 51, 53, 61, 115). Als Ursachen dafür werden unter anderem Kapseldehnungen mit nachfolgender Kompression der Kapselkapillaren und weitere morphologische Veränderungen der Synovialis angenommen, die zu einer Störung des Metabolismus zwischen intravasalem Raum und oberflächlichen Schichten des Knorpels beitragen sollen (115). Außerdem werden enzymatische Einwirkungen diskutiert (64, 114, 116, 153).

Eigene Untersuchungen:

Besonders die zuletzt genannten Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, daß die Anwesenheit von Blut im Gelenk geeignet ist, eine folgenschwere Entgleisung gelenkbiologischer Mechanismen auszulösen. Wir meinen dabei namentlich solche Störungen, die nicht mit Parametern klinischer, morphologischer oder gelenk-mechanischer Untersuchungen erfaßbar sind, sondern sich durch biochemische Veränderungen objektivieren lassen.

Die Beurteilung nachgewiesener pathogener Fehlregulationen auf biochemischem Gebiet setzt voraus, daß die einzelnen Komponenten des Gelenkes (Synoviale Kapsel, Gelenkhöhle mit Synovia, Knorpel) als eine funktionelle Einheit verstanden werden (31). Einige Angaben zur normalen Gelenkbiologie mögen dies verdeutlichen (31):

Der Knorpel wächst in Richtung vom Gelenkcavum auf die subchondralen Knochenschichten hin und wird im erwachsenen Organismus praktisch ausschließlich auf dem Wege über die Synovialflüssigkeit ernährt (105). Diese ist für den Knorpel als "Mutterlauge" anzusehen. Ihr Gehalt an Nährsubstraten und Sauerstoff sowie auch an Schlackenstoffen des Knorpelstoffwechsels bestimmt unter anderem die Lebensfähigkeit des Knorpels entscheidend (31). Die Synovialflüssigkeit ihrerseits wird von den inneren Kapselschichten sezerniert. Die hier aus den Blutgefäßen heraustretenden Nährsubstrate und auch Sauerstoff gelangen nicht sofort in die "Mutterlauge" für den Gelenkknorpel, sondern sie müssen zunächst lockeres Bindegewebe und dann die aus den "lining cells" bestehende

Synovialmembran passieren. Auf diesem Wege werden sie aber je nach Bedarf der dort vorhandenen Gewebsschichten verbraucht, d.h. ihr Gradient wird auf dem Wege vom Blutgefäßlumen bis zur Synovialflüssigkeit durch den Stoffwechsel der verschiedenen Zellschichten in der Gelenkkapsel modifiziert (31). Man spricht von einer "Transitstrecke" (62), deren Beschaffenheit für die Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit von großer Bedeutung ist, weil sie aus Grundsubstanzbestandteilen und aus stoffwechselaktiven Zellen besteht (31). Hiermit wird die Abhängigkeit der Nährsubstrat- und Metabolitkonzentration in der Synovialflüssigkeit von dem Zustand der Gelenkkapsel als Transitstrecke zwischen Blutgefäßen und ihr selbst dokumentiert. Hinzu kommen, wie schon erwähnt, die Endprodukte des Knorpelstoffwechsels, die ihre Beschaffenheit mitbestimmen. Es ist daher verständlich, daß krankhafte Gelenkaffektionen unterschiedlichster Art immer nur das Gelenk als biologische Einheit betreffen können und nicht auf einzelne Gewebsanteile beschränkt bleiben(31). Zahlreiche Autoren haben sich der Klärung dieser Pathomechanismen bei Gelenkerkrankungen, in erster Linie der chronischen Polyarthritiden und degenerativen Veränderungen, gewidmet. (9, 10, 11, 12, 31, 32, 40, 56, 57, 59, 88, 90, 91, 92, 106, 143).

Wie in allen Organ- und Gewebsregionen wird der Stoffwechsel der einzelnen Gewebsbestandteile enzymatisch reguliert. Enzymatische Analysen gestatten eine Deutung pathologischer

Stoffwechselvorgänge (9). Jedoch muß hier berücksichtigt werden, daß bei der Vielzahl enzymatisch gesteuerter Stoffwechselabläufe nur jeweils Einzelaspekte unter zum Teil großem technischem Aufwand erarbeitet werden können. Es gibt jedoch unter den vielen Enzymen einige, deren Untersuchung schon weitgehende Aufschlüsse zur Beurteilung von Alterationen des biologischen Gleichgewichtes, also pathologischer Zustände, ermöglicht (9). Dazu gehören die Lactatdehydrogenase (LDH) und die Malatdehydrogenase (MDH).

Die beiden Enzyme bieten sich insbesondere deshalb zur Untersuchung an, weil ihr Wirkungsmechanismus, im Gegensatz zu anderen, sehr ausführlich erforscht werden konnte (9).

Aus diesen Gründen haben wir uns zur Klärung pathogenetischer Zusammenhänge bei der h.A. entschlossen, die Reaktionsweise dieser beiden Enzyme in der Synovialis hämophiler Kniegelenke näher zu studieren.

Lactatdehydrogenase:

Zusammengefaßt nach BINZUS (9)

Die LDH katalysiert die reversible Umwandlungsreaktion von Brenztraubensäure (BTS) zu Milchsäure (MS) in Gegenwart des reduzierten bzw. oxydierten Cofermentes Nicotin-adenin-diphosphopyridinnucleotid (NADH bzw. NAD), das als Wasserstoffdonator bzw. Wasserstoffakzeptor fungiert. Die Umwandlung von BTS in MS macht eine Hydrierung, die von MS in BTS eine Dehydrierung erforderlich. Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt auf Seiten der MS. Das Enzym nimmt im Stoffwechsel eine zentrale Stellung ein.

Die LDH ist ein heterogenes Enzymprotein. Mit physikalischen Trennverfahren (Agarelektrophorese) kann die LDH in 5 verschiedene aktive Proteinfractionen getrennt werden. Die verschiedenen Fractionen der LDH besitzen die gleiche Substratspezifität und werden deshalb als Isoenzyme bezeichnet. Die elektrophoretisch am schnellsten zur Anode wandernde Fraction wird als LDH - 1 und die langsamste als LDH - 5 bezeichnet.

Die einzelnen Isoenzyme zeichnen sich durch unterschiedliche Aktivitäten aus, die von der Konzentration der BTS abhängig sind. Die Verhaltensweise der LDH-Isoenzymfraktionen 2 - 4 liegt zwischen denen der beiden Formen von LDH 1 und LDH 5. Eine aktive LDH-Molekel ist aus 4 Untereinheiten aufgebaut, wobei 2 Typen zu unterscheiden sind, die nach ihrem hauptsächlichlichen Vorkommen als H (= Herzmuskelspezifisch) und M (= Muskelspezifisch) bezeichnet werden. Die LDH - 1 besitzt 4 H-Untereinheiten, die LDH - 5 4 M-Untereinheiten. Die LDH-Isoenzymfraktionen 2 - 4 werden aus Mischungsverhältnissen dieser Bausteine H und M gebildet, sind also nur Hybride der LDH 1 und LDH 5.

LDH - 1	HHHH
LDH - 2	HHHM
LDH - 3	HHMM
LDH - 4	HMMM
LDH - 5	MMMM

Für die katalytische Aktivität beliebiger Isoenzymverteilungen ist im wesentlichen das Mischungsverhältnis der H- und M-subunits entscheidend. In Zellen mit geringer Glykolyseleistung, (wegen überwiegendem aerobem Stoffwechsel mit hoher oxydativer Phosphorylierungsleistung oder wegen mangelhafter Ernährung), befinden sich vornehmlich H-subunits der LDH, weil diese unter solchen Bedingungen eine höhere Stoffwechselaktivität besitzen als die M-subunits. Dagegen findet man in Zellen mit hoher Glykolyserate, (die wegen hypoxischer Zustände in diese Stoffwechselsituation gezwungen werden oder wegen starker synthetischer Stoffwechselleistungen die Glykolyse benötigen), überwiegend M-subunits. Die LDH-Isoenzymverteilungen können deshalb als "Fingerabdruck" für bestimmte Stoffwechselsituationen angesehen werden.

Malatdehydrogenase:

Zusammengefaßt nach BINZUS (9, 11)

Die reversible Reaktion von Malat zu Oxalacetat in Anwesenheit von NAD und NADH wird durch die Maltadehydrogenase (MDH) katalysiert. Die MDH ist im Zitronensäurezyklus wirksam und hat 2 Isoenzyme. Eine Fraktion (MDH-m) befindet sich in den Mitochondrien, die andere (MDH-c) im Zytoplasma der Zellen. Die Isoenzyme können ebenfalls elektrophoretisch getrennt werden. Die Konzentration mitochondrialer MDH ist der Mitochondrienzahl, d.h. dem Sauerstoffverbrauch der Zellen proportional. Das Verhältnis von MDH-c zu MDH-m spiegelt die Relation von Glykolyse zu Oxydationsraum in den Fällen wieder. Die Bestimmung von MDH-c und MDH-m-Anteilen gibt Aufschluß darüber, inwieweit Stoffwechselvorgänge durch oxydative Phosphorylierung (hoher MDH-m-Anteil) oder glykolytisch (hoher MDH-c-Anteil) bestimmt sind.

Material :

Wir haben die LDH- und MDH-Isoenzymaktivitäten im Synovialgewebe (von 7 operierten hämophilen Patienten), vereinzelt auch in der Synovialflüssigkeit untersucht, um einen Einblick in die Stoffwechselsituation dieser Gewebe zu erlangen.

Die wichtigsten Daten zur Anamnese und zu den prä- und intraoperativen Befunden der Patienten

(Reihenfolge unter Berücksichtigung der gewonnenen Ergebnisse):

Patient A (A₁ und A₂):

16 J., Hämophilie A, Restaktivität unter 1 %, seit dem Vorschulalter zahlreiche Blutungen in bd. Knie- u. Ellenbogengelenke.

Beide Kniee: 1. Blutung vor dem 6. Lebensjahr. Bis zum 14. Lebensjahr nur sehr selten in die Kniegelenke geblutet. Seit dieser Zeit sehr häufig, praktisch Dauerblutungen (nicht zählbar, über 30 bds.) mit permanentem Erguß.

Präoperativer Befund: Kniegelenkskonturen verstrichen, deutlich schwappender Erguß bds. Erhebliche Muskelatrophie bds. Geringes X-Bein, Patella gut verschieblich, Synovitis. Seitbandhalt fest, vorderes Schubladenphänomen, endphasige Streckhemmung, Beugung bis 140 Grad. Beim Durchbewegen Knirschen und Reiben. Keine besonderen Knieschmerzen.

Röntgen/ bd. Kniee: Vergrößerte Epiphysen. Strähnige Struktur und multiple zystische Aufhellungen in den Epiphysen. Verbreiterung und Vertiefung der Fossa intercondylica. Gelenkflächen deutlich deformiert, gewellt, Konturunterbrechungen. Verschmälerung des Gelenkspaltes bds. medial und lateral. Knochenusuren an den Gelenkkanten, leichte gelenknahe Sklerosierung. Patella vergrößert, strähnige Struktur derselben.

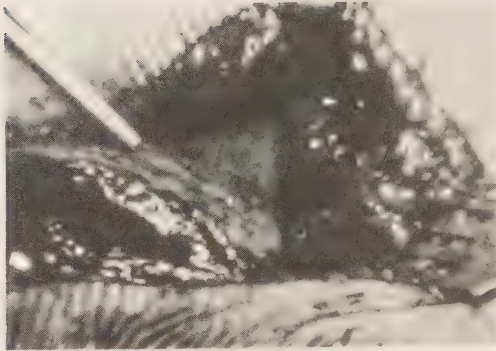


Abb. 16: Operationsbefund des rechten Kniegelenkes,
Pat. A (s. Text)

OP-Befund re. Knie: Reichlich trüb-bräunliche Flüssigkeit. Synovialis dunkelbraun, verdickt, mit weicher Oberfläche, über breite Flächen villös imponierend mit größeren Gefäßen durchzogen. Deutliche Zottenbildungen, die in das Gelenklumen hineinragen, leicht von der Unterlage ablösbar. Gelenkoberfläche schwarz-grünlich verfärbt. Normalknorpel nicht sichtbar. Die verfärbten Gelenkflächen entsprechen einer faserigen, mattenartigen Auflagerung, die auf Druck zerbröckelt, leicht im Ganzen abhebbar. Darunter harter, eburnierter, subchondraler Knochen, teils mit größeren Schliffspuren. An den Gelenkkanten Usuren, Pannusüberwucherungen. Fossa intercondylica vergrößert mit Pannusgewebe ausgefüllt. Knorpelknochengrenze wie angenagt. Keine Zysten sonderbar. Patellagleitfläche mit gleichartigen Knorpelschäden. (Synovektomie).

OP-Befund li. Knie: (3 Monate nach OP des re. Knies bei Dauersubstitution in dieser Zeit): Synovialis nicht so verdickt, villös imponierend wie re., sonst sehr ähnliche Befunde wie re. (Synovektomie).

Patient B:

9 J., Hämophilie A, Restaktivität unter 1 %, Blutungen in bd. obere Sprunggelenke, bd. Knie- und bd. Ellenbogengelenke, li. Schulter, re. Wade.
Re. Knie: 1. Blutung vor 4 Jahren, bis zur OP etwa 20 Blutungen.

Präoperativer Befund: Leichte Auftreibung des re. Knie s gerade Beinachsen, Muskelatrophie. Rückfuß varus, kein Kniegelenksergus, Bandhalt fest, Beweglichkeit frei.

Rö.befund Ap.Ebene: Bes. medial geringe Verbreiterung, Vergrößerung der Femurepiphyse, Epiphysenlinie glatt. Etwas strähnige Struktur in der Epiphyse, glatte Gelenkflächen, keine Gelenkspaltverschmälerung, etwas unruhige Zeichnung medial an der Epiphyse. Im Seitbild Patella nicht vergrößert.

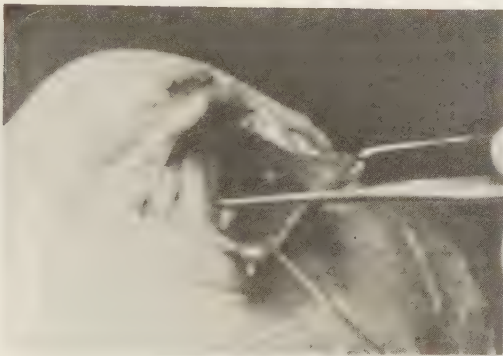


Abb. 17: Operationsbefund des rechten Kniegelenkes, Pat. B (s.Text)

OP-Befund: Kein Erguß, Synovialis ockerfarben bis dunkelbraun, glatt, weich, keine Adhäsionen, keine Induration, an den Gelenkgrenzen Pannusbildung mit beginnender Überwucherung des Knorpels. Der Knorpel glatt, weiß, spiegelnd, ohne sichtbare Veränderung, (Synovektomie).

Patient C :

44 J., Hämophilie A, Restaktivität 7 %, Blutungen in bd. Knie und bd. ob. Sprunggelenke.

Li. Knie: 1. Blutung nicht sicher bekannt (12. - 15. Lebensj.), bes. in den letzten 10 Jahren häufig Blutungen (ca. 15-20 x).

Präoperativer Befund: Li. Knie deutlich aufgetrieben (4,5 cm Umfangsdifferenz), Beugestellung, Mäßige Varusfehlstellung im Kniegelenk, Muskelverschmächtigung, kein Erguß im Kniegelenk, Synovitis, mäßige Lockerung des medialen Seitenbandes, Patella nur wenig verschieblich.

Rö.befund ap-Ebene: Gelenknahe Knochenpartien aufgetrieben. Am Tibiakopf und im Femurcondylenbereich bis mandelgroße, zystische Aufhellungen. Gelenknahe Sklerosierung. Gelenkspalt deutlich verschmälert. Gelenkflächen entrundet, flach; kleinerer Einbruch am lateralen u. medialen Tibiakopf. Randwulstbildung medial. Knochenusuren in Nähe des lateralen Gelenkspaltes. Im Seitbild Patella vergrößert. Femuropatellarer Gelenkspalt nicht sicher erkennbar. Zysten in der Patella, dorsal an den Femurcondylenrollen erhebliche Auswulstungen.

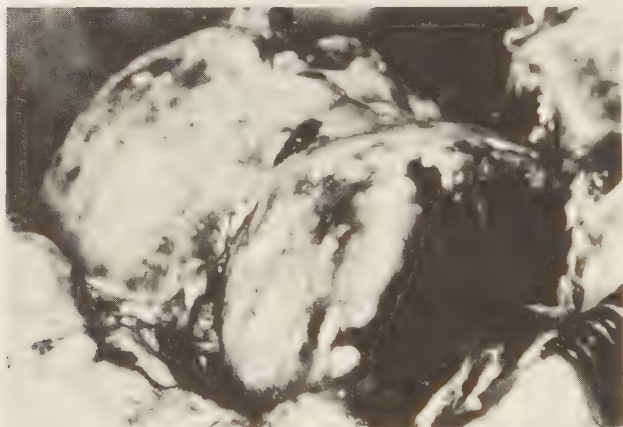


Abb. 18: ^X Operationsbefund des linken Kniegelenkes, Patient C (s.Text)

OP-Befund: Wenige ccm trüb-braunen Ergusses, Synovialis dunkelbraun, derb, schwer von der fibrösen Kapsel zu lösen, partielle Adhäsionen, besonders im oberen Rezessus. Schwerste Knorpelschäden, kein normaler Knorpel mehr auszumachen. Kraterförmige Defekte zum Teil mit Pannusgewebe ausgefüllt. Gelenkoberfläche zerklüftet wellig, ausgeprägte Schliffspuren. Nahe den Gelenkkanten Knochenusuren (Pseudorandwülste). Von der Gelenkfläche her keine Zysten sondierbar. Auf den gelenknahen Knochenschnittflächen (Arthrodesen) bis walnußgroße multiple Zysten mit bräunlichem, schlaffem Gewebe ausgefüllt (Arthrodesen).

Patient D :

6J., Hämophilie B, Restaktivität unter 1 %, Blutungen in bd. Kniee, li. Ellenbogen.

Li.Knie: 1. Blutung vor 2 Jahren, bis zur Operation etwa 15 - 18 Blutungen.

Präoperativer Befund: Li. Knie etwas aufgetrieben (Umfangvermehrung 1,5 cm), leichtes X-Bein, Muskelatrophie, kein Erguß, Patellaverschieblichkeit etwas eingeschränkt, Seitbandhalt fest, leichtes vorderes Schubladenphänomen, freie Beweglichkeit.

Rö.befund ap-Ebene: Distale Femurepiphysen und auch Tibiakopf in beiden Ebenen vergrößert, Epiphysenfugen frei, feine bis glasstechnadelkopfgroße zystische Aufhellungen in der Epiphyse, wellige Konturen der Gelenkflächen, besonders an den Femurcondylen, hier medial Stufenbildung, Verschmälerung des Gelenkspaltes, besonders lateral. Fossa intercondylica etwas erweitert. Seitl.Ebene: Fortgeschrittene Destruktionen erkennbar, Stufenbildungen, Konturunterbrechung, Vergrößerung der Patella.

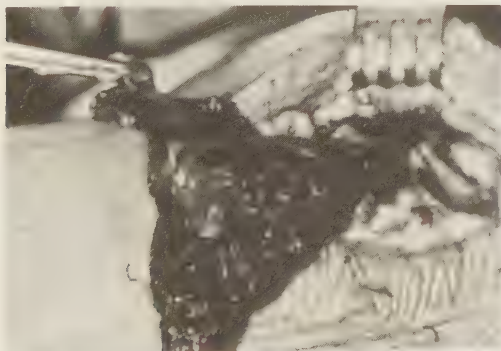


Abb. 19: Operationsbefund des linken Kniegelenkes, Pat. D (Veränderungen an der Synovialis, s. Text).

OP-Befund: Wenige ocm gelblich, leicht rötlich tingierter Erguß, Synovialis rötlich-bräunlich verfärbt, flächenweise induriert, derb. (Abb.) Besonders an den Kapselumschlagfalten Adhäsionen. Synovialis zum Teil schwer von der Capsula fibrosa abzulösen. An praktisch allen Gelenkkanten erhebliche Pannusbildung, die den Gelenkknorpel überwuchert.

Pannus in der Fossa intercondylica. An beiden Femurcondylen mehrere bis markstückgroße, vollständige, runde bis ovale Knorpeldefekte zum Teil mit bräunlichem Pannusgewebe ausgefüllt. In der Tiefe subchondraler, sklerosiert imponierender Knochen, keine weitere Sondierung in die Tiefe möglich. Knorpelrandbezirke erweicht, etwas gelblich. Übrige Knorpelpartien etwas gelblich, feine, oberflächliche Schliffspuren, auch am Patellagleitlager. Patellaknorpel mit größerem Defekt (mit gräulichen Gewebsmassen ausgefüllt) (Abb.), Knorpelknochengrenzen etwas ausgewulstet, Feine Knochenerosionen an den Gelenkanten (Synovektomie).



Abb. 2o: Operationsbefund des linken Kniegelenkes, Pat. D (Patellagleitfläche, s. Text).

Patient E:

34 J., Hämophilie B, Restaktivität 6 %, Blutungen nur in das li. Knie.

1. Blutung nicht sicher erinnerlich, über 15 Blutungen im Alter von 14 - 26 Jahren (aktiver Fußballer !), häufige Punktionen. Seit 5 Jahren Kniebeschwerden, zuletzt zunehmende Beugekontraktur.

Präoperativer Befund: Li. Knie etwas verdickt, deutliche Muskelatrophie, angedeutetes X-Bein, kein Erguß im Kniegelenk, Patella wenig verschieblich, Bandhalt fest, Beugekontraktur bei 30 Grad, Beugung bis 90 Grad möglich.

Rö.befund ap-Ebene: Gelenknahe Knochenpartien verplumpt, vergrößert, strahlig-wabige Struktur, multiple bis haselnußgroße zystische Aufhellungen. Gelenknahe Knochenusuren. Gelenkspaltverschmälerung. Unscharfe, wellige Zeichnung der Gelenkkonturen, keine größeren Einbrüche. Eminentia intercondylica verplumpt. Fossa intercondylica vergrößert. Im Seitbild vergrößerte Patella, Ausziehungen am unteren Patellapol, retropatellares Gleitlager unscharf gezeichnet. Auswulstungen an den Gelenkkanten besonders dorsal.

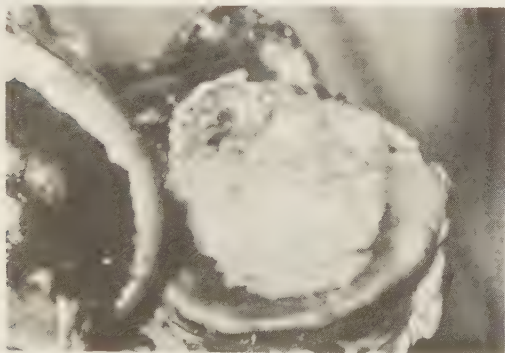


Abb. 21: Operationsbefund des linken Kniegelenkes, Pat. E (s. Text).

OP-Befund: Kein Erguß. Synovialis rötlich bis dunkelbraun, derb, induriert, zum Teil obliteriert anmutend, schwer von der fibrösen Kapsel ablösbar, flächenhafte Adhäsionen im oberen Rezessus. Gelenkgrenzen von Pannusgewebe überwuchert. Schwerste Knorpelläsionen, krater- bis muldenförmige Defekte, zum Teil mit Pannus, teils mit fibrösem Gewebe ausgefüllt. Grobe Schliffspuren, unregelmäßige, gewellt-bucklige Gelenkoberfläche. Knochenusuren nahe der Gelenkkante. Patellagleitfläche zum großen Teil von zerfasertem Knorpelgewebe bedeckt. Vom Knorpelentblößte Partien zeigen eburnisiert imponierende Knochenflächen. Zysten wie bei Patient C (Arthrodesis).

Patient F:

27 J., Hämophilie A, Restaktivität 3 %, Blutungen in bd. Knie-, Ellenbogen- und obere Sprunggelenke. 1. Blutung im 3. Lebensjahr.

Li. Knie: 1. Blutung vor 4 Jahren, nach 2 Jahren erneute massive Blutung, im Anschluß daran 1o bis 2o kleinere Blutungen. Beschwerden seit 1 Jahr, weiter häufige kleine Blutungen, in den letzten Monaten permanenter Erguß.

Präoperativer Befund: Li. Knie verdickt, aufgetrieben, leichtes X-Bein, deutliche Muskelatrophie, mäßiger Erguß, Patella kaum verschieblich, Seitbandhalt fest, Streckhemmung bei 2o Grad, Beugung bis 9o Grad möglich.

Rö.befund ap-Ebene: Knochenenden aufgetrieben. Gelenknahe strähnig-wabige Struktur, vereinzelt zystoide Aufhellungen. Gelenkflächen entrundet, unscharf gezeichnet. Gelenkspalt verschmälert. Eminentia intercondylica verplumpt, kleine Knochenusuren, Randwulst am medialen Femurcondylus. Im Seitbild Konturunterbrechungen an den Femurrollen mit feinen Stufenbildungen. Auswülstungen dorsal an den Gelenkanten, Patella vergrößert, unscharfe Zeichnung der Patella-gleitfläche, strähnige Struktur.

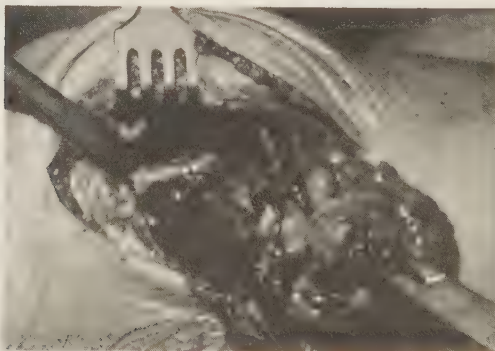


Abb. 22 : Operationsbefund des linken Kniegelenkes,
Pat. F (Veränderungen an der Synovialis, s.Text)

OP-Befund: 3o ccm jauchig-trüber, gräulich-brauner Erguß, dünnflüssig. Synovialis braun-schwarz verfärbt, teils weich, samtartig, teils derb und dünn, teils schwierig verdickt. Im oberen Rezessus und seitlich Verwachsungen. Teilweise ist die Synovialis von der Kapsula fibrosa schwer lösbar. Gelenkoberfläche im Belastungsbereich der Femurcondylen dunkelbraun-grau-bila-schwarz verfärbt.

Kein regelrechter Knorpelbezug sichtbar. Verfärbte Knorpeloberfläche entspricht einem faserigen, morschen Belag, der sich vollständig, tapetenartig abheben läßt, darunter glatter, eburnisierter subchondraler Knochen ohne Einbrüche in die spongiösen Knochenbereiche. Schliffspuren nur oberflächlich. Dorsal wenig gelblicher fester Knorpelüberzug. Grobe Destruktion in der Fossa intercondylica, die vergrößert und mit Fannusgewebe ausgefüllt ist. An den Gelenkkanten feine Knochenusuren. Patellagleitfläche zeigt ähnliche Befunde am Knorpel. (Synovektomie) In einzelnen Fällen wurde in der Synovialflüssigkeit und im Venenblut eine Bestimmung des Lactat- und Glucosegehaltes vorgenommen.



Abb. 23: Operationsbefund des linken Kniegelenkes, Pat. F (mit Hacken abhebbarer Belag auf den Gelenkflächen, s. Text).

Methodik :

Das bei den Operationen anfallende Synovialgewebe wurde wie folgt zur enzymatischen Untersuchung verwertet:

1. Aufbereitung des Gewebes zur Agarelektrophorese: Intraoperative Entnahme des Gewebes bis zu 15 Minuten nach Anlegen der für die Operation notwendigen Blutleere, sofortiges Verbringen in das Enzymlabor der Klinik. Anfertigung von "Zupfpräparaten" aus den gewonnenen Synovialgewebsstücken. Dabei wurden von der (dem Gelenkcavum zugewandten) Oberfläche des etwa 4x6 cm messenden Gewebsstückes mehrere feine, ca. 5 mm lange und 1 mm breite Gewebstreifen abgezupft und auf einen Objektträger gelegt.

Diese Objektträger konnten in einer mit einem Deckel verschließbaren Petrischale unter Beifügung von 2 mit Aqua bidest. getränkten Filterpapierröllchen bis zur endgültigen Untersuchung bei minus 20° C aufbewahrt werden.

Agar-Elektrophorese:

Pufferlösung:

17,0 g Barbitol-Na, 23,5 g/l HCL, ad 1 000 ml aqua dest.

Agar-Lösung:

(für 8 Objektträger berechnet): 1,08 g Spezial Agar-Nobel (Difco), 4,0 mg Human Albumin, 60 ml Pufferlösung (s.o.), Pufferlösung 1:1 mit aqua dest verdünnt. Aufkochen des Agars im Wasserbad bis er völlig klar ist (ca. 20 Minuten). Eingießen des Agars in eine Petrischale (Durchmesser 18 cm) bis der Boden der Schale gut bedeckt ist. Nach Erstarren 8 gut entfettete Objektträger auf den Agar legen und mit 40 ml Agarlösung bedecken. Bedeckende Schicht dann ca. 1 mm (Versetzen der 40 ml Agarlösung mit 10 mg% Human Albumin bei Abkühlung des aufgekochten Agars auf 56° C, danach sofortiges Eingießen auf die 8 Objektträger). Einlegen von 2 gezupften Gewebsstreifen in vorher angelegte Einkerbungen der Agarschicht auf dem Objektträger (Mitte des Objektträgers).

Elektrophorese:

Trenndauer 20 Minuten, Stromstärke 5 mA/Objektträger.

Geräte: Mikrophor, Pherostat (Boskamp). Entnahme des Gewebes aus der Agarschicht. Fortsetzung der Elektrophorese ohne Gewebe, Trenndauer 80 Minuten.

2. Anfärben der LDH- und MDH-Isoenzyme :

A. Anfärben der LDH-Isoenzyme:

I. Färbelösung: Kaliumphosphatpuffer 0,05 M, pH 7,5. a) 0,05 M $K_2HPO_4 \times 3 H_2O = 11,4115 \text{ g} / 1000 \text{ ml aqua dest.}$ b) 0,05 M $K-H_2PO_4$ (Einstellen der Pufferlösung am pH-Meter auf pH 7,5).

Natrium-Lactat 0,05 M 5 ml. Milchsäure mit ca. 5 ml 1 n NaOH am pH-Meter auf pH 7,0 neutralisieren und mit Kaliumphosphatpuffer ad 100 ml auffüllen, pH = 7,5.

II. Phenozinmethosulfat (PMS, Serva) 100 mg%ige Lösung in aqua dest.

III. Jodnitrotetrazoliumchlorid (INT, Serva).

IV. β -Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD, Boehringer & Söhne).

Für einen mit Agar beschichteten Objektträger (= 1 Agarplatte) wurden 5 ml Färbelösung verwandt. Während der Agarelektrophorese wurden (für 1 Agarplatte) 1,5 mg INT eingewogen und mit 1 Tropfen Alkohol abs.p.a. versetzt, dann ins Dunkle gestellt.

Danach Lösung von 5 mg NAD in 5 ml Färbelösung.

Ca. 15 Minuten vor Ende der Elektrophorese Zugabe des INT in die 5 ml Färbelösung (anschließend diese Lösung dunkel verwahrt). Unmittelbar vor Benutzung dieser Lösung Zusatz von 0,15 ml PMS.

B. Färbelösung für MDH-Isoenzyme:

Malatlösung 5×10^{-3} M, 67,0 mg Apfelsäure gelöst mit 5 ml aqua dest., neutralisiert mit ca. 9,8 ml 0,1 n NaOH am pH-Meter auf pH 7,0. Auffüllen ad 100 ml mit Kaliumphosphatpuffer, pH 7,5.

PMS: 100 %ige Lösung in aqua dest. INT, NAD. Während der Agarelektrophorese Einwiegen von 1,5 mg INT mit Alkohol abs.p.a. versetzt (s.o.), danach Lösung von 2 mg NAD in 5 ml Färbelösung (sonst wie bei LDH-Färbelösung).

Agarplatte wurde mit der Schichtseite nach unten in eine Petrischale auf 2 kleine Glasstückchen (Distanzstückchen) gelegt, die Färbelösung darunterfließen lassen. Danach Einstellen der Agarplatte in einen Brutschrank mit 37° C (3 - 5 Std.). Anschließend sorgfältiges Abspülen mit aqua dest., dann fixieren.

3. Fixierflüssigkeit:

5 %ige Essigsäure in 70 %igem vergälltem Alkohol.
Dauer 10 bis 15 Minuten.

4. Nach Fixieren Abspülen mit aqua dest. Einlegen der Agarplatte zwischen Filterpapier, Schichtseite nach unten, über Nacht getrocknet.

5. Überziehen des Objektträgers mit Eukitt-Xylolgemisch (1:1).

6. Auswerten der Pherogramme mit Eppendorffphotometer (mit Pherogrammauswerter 2602 Eppendorf), Filter: Hg 546, Blende: 6 x 0,5 mm.

7. Registrierung der Extinktionswerte unter Verwendung eines Kompensationsschreibers mit Integrationseinrichtung (Eppendorf 6511), Extinktionsbereich 0 - 1,0 E, Papiervorschub 10 cm/min. Die vom Kompensationsschreiber aufgezeichneten Integrale wurden ausgemessen, die ermittelten Werte bildeten die Grundlage zur Errechnung der LDH- und MDH-Isoenzymverteilung.

Die Messung des Lactat- und Glucosegehaltes im Venenblut erfolgte 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 und 180 Minuten nach Entnahme (Bestimmung nach Methode Boehringer & Söhne).

Bestimmung des LDH-Gehaltes in der Synovialflüssigkeit nach Methode Boehringer & Söhne.

Auswertung der ermittelten Ergebnisse:

Ausmessen der Flächenintegrale für die einzelnen Isoenzymfraktionen. Berechnung der prozentualen Verteilung der einzelnen Isoenzymfraktionen pro Pherogramm (LDH 1 - LDH 5, MDH - m und MDH - c), Ermittlung der H-subunitsanteile ($\% \text{ LDH} - \text{H} = \% - \text{LDH } 1 + 0,75 \cdot \% - \text{LDH } 2 + 0,5 \cdot \% - \text{LDH } 3 + 0,25 \cdot \% - \text{LDH } 4$) (s.S. 42).

Statistische Berechnung:

Für die statistische Auswertung wurden die pro Pherogramm errechneten Integralwerte der Einzelfraktionen gemittelt, um bei vergleichenden Berechnungen die unterschiedlich hoch ausfallenden Werte zu wichten. Die alleinige Mittellung der prozentualen LDH-Isoenzymverteilungen hätte wegen der schwankenden Größe der Flächenintegrale eine zu große Fehlerbreite ergeben.

Für die Flächenintegrale der jeweiligen Einzelfraktionen wurde neben dem Mittelwert die Standardabweichung errechnet, die prozentuale Verteilung für die statistische Aussage durch Ermittlung der Mittelwerte und Standardabweichung der Flächenintegrale in Bezug auf den Mittelwert des Gesamtintegrals. Die Signifikanzprüfung erfolgte mit Hilfe des Studenttestes in Bezug auf den Mittelwert und seine Streuung der Gesamtheit aller Befunde bei den hämophilen Patienten.

($\bar{x}$ = Mittelwert, $+S$ = Standardabweichung der Einzelwerte, $S^2\bar{x}$ = Mittelwertstreuung, $S\bar{x}$ = Standardabweichung des Mittelwertes).

Ergebnisse:

Von insgesamt 384 angefertigten Einzelpherogrammen kamen 300 zur Auswertung. Die restlichen Pherogramme wurden aussortiert, weil sie technisch nicht ganz einwandfrei erschienen. (z.B. nach Auftragen zu großer Gewebsproben Schlierenbildungen und verwaschene Zeichnung der Pherogramme). In 182 Fällen untersuchten wir die LDH-Isoenzymverteilungen, 118 mal das MDH-Isoenzymverteilungsmuster. Die Anzahl der auf die einzelnen Patienten entfallenden Befunde ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Als Gesamtergebnis resultieren für die LDH-Isoenzymverteilungen nach statistischer Berechnung folgende Werte (aufgerundete Zahlen, vgl. Tab. 5 und Abb. 24, dritte Säulenreihe von oben):

LDH 1 - 5 %, LDH 2 - 14 %, LDH 3 - 26 %, LDH 4 - 31 % und LDH 5 - 24 %. Es überwiegen also die LDH-M-subunits (Verteilung in Richtung zu LDH 5). Dies findet auch im Gesamtergebnis der LDH-H-Anteile mit 37 % seinen Ausdruck (s. Tab. 5). Die Isoenzyme der MDH verteilen sich auf die MDH-c mit 53 % und auf die MDH-m mit 47 % im Gesamtergebnis.

Die Befunde der LDH- und MDH-Isoenzymfraktionen für die einzelnen Patienten weisen untereinander eine große Schwankungsbreite auf (z.B. LDH 1 bei Pat. A₁ = 13 %,

bei Pat. F = 2 % oder MDH-c bei Pat. A₁ = 27 %, bei Pat. F = 57 %, s. Tab. 5). Dies gilt praktisch für alle Enzymeinzelfraktionen. Aus Tab. 5 wird ersichtlich, daß die LDH 1-, LDH 2- und LDH 5-Werte des Patienten A₁ und der LDH 5-Wert des Patienten C signifikant höher als das durchschnittliche Ergebnis für die jeweiligen Enzymfraktionen liegen. Der LDH 1-Wert des Patienten E und die LDH 1-, LDH 2- und LDH 3-Werte des Patienten F sind signifikant niedriger als der Durchschnitt. Die Befunde für die 7 Fälle (6 Patienten mit 7 Kniegelenksoperationen) wurden in Tab. 5 in einer bestimmten Reihenfolge aufgeführt:

Der Fall mit den durchschnittlich höchsten LDH 1-Werten und den niedrigsten LDH 5-Werten steht in der obersten Reihe der Tabelle (Patient A₁), der mit den niedrigsten LDH 1- und den höchsten LDH 5-Werten in der untersten Reihe (Patient F). Die MDH-c hat in dieser Tabelle das Minimum bei dem Patienten A₁ (27 %), das Maximum bei dem Patienten F (57 %).

Es läßt sich also bei Vergleich der LDH 5-Werte mit denen der MDH-c zwischen Patient A₁ und Patient F eine gewisse steigende Tendenz der prozentualen Anteile dieser beiden Enzymwerte (LDH 5 und MDH-c) erkennen.

Die errechneten LDH-H-Anteile sind für den Patienten A₁ (51 %) am höchsten, für den Patienten F (25 %) am niedrigsten (Tab. 5). Hier ist ein kontinuierlich abfallender Wert auszumachen. (Patient A₁ - 51 %, Patient B - 42 %, Patient C - 41 %, Patient D - 37 %, Patient A₂ - 34 %, Patient E - 32 %, Patient F - 25 %).

Darüber hinaus ist zu vermerken, daß die Befunde für die Patienten selbst eine deutliche Schwankungsbreite aufweisen. Die in Tabelle 5 wiedergegebenen Standardabweichungen verdeutlichen dies ebenfalls. Die Abb. 25 gibt ein Beispiel für den Patienten A₂. Hier sind die Grenzwerte mit den höchsten LDH-H-Anteilen (hohe LDH 1 - und LDH 2 - Werte, obere Säulenreihe) und LDH-M-Anteilen (hohe LDH 4- und LDH 5'-Werte, untere Säulenreihe) im Vergleich zu den Mittelwerten (mittlere Säulenreihe) angegeben. Die Abbildung zeigt gleichfalls die Abweichung der MDH-c- und MDH-m-Werte in den Grenzbereichen gegenüber dem Mittelwert. Dieses Beispiel für die große Schwankungsbreite der Einzelbefunde ist im wesentlichen für alle Patienten kennzeichnend.

Es sei noch erwähnt, daß für alle LDH- und MDH-Einzelfraktionen der mittlere Streuwert ($\pm s\bar{x}$) errechnet wurde. In Tabelle 5 sind die Werte des Gesamtergebnisses (unterste Zeile) aufgeführt.

In Tabelle 6 und 7 sind die für die Einzelfraktionen ermittelten Integralwerte für die LDH- und MDH-Isoenzyme wiedergegeben. Diese Werte waren zu statistischen Berechnungen erforderlich.

Die LDH-Bestimmung in der Synovialflüssigkeit wurde in 4 Fällen vorgenommen.

Befunde: Patient B - 344, Patient C - 860, Patient D - 397, Patient A - 557 mM/ml .

In 2 Fällen wurde der Lactatgehalt in der Synovialflüssigkeit untersucht: Patient C - 2,9 und Patient D - 2,7 mM .

Die Überprüfung des Lactatgehaltes im Venenblut in 2 Fällen ergab nachstehende Befunde: Nach 10 min.-1,1, nach 20 min.-1,2, nach 40 min.-1,3 , nach 60 min.-1,4, nach 80 min.-1,6, nach 100 min.-1,8, nach 120 min.-2,0, nach 150 min.-2,1 und nach 180 min.-2,4 mM . Das ergibt einen Anstieg des Lactatwertes um über 100 % innerhalb von 3 Stunden.

Die Glucosebestimmung im Venenblut brachte folgende Resultate: Nach 10 min.-63, nach 20 min.-62, nach 40 min.-60, nach 60 min.-57, nach 80 min.-55, nach 100 min.-53, nach 120 min.-52, nach 150 min.-49 und nach 180 min.-47 mg%. Es resultiert ein Abfall des Glucosespiegels um etwa 25 % innerhalb von 3 Stunden.

LDH-Isoenzyme (% $\pm$ s)MDH-Isoenzyme (% $\pm$ s)

Patient	n	LDH-H	LDH-1	LDH-2	LDH-3	LDH-4	LDH-5	N	MDH-c	MDH-m
A 1	15	50,9	12,7 $\pm$ 10,3 P<0,01	21,9 $\pm$ 12,3 P<0,02	30,8 $\pm$ 13,0	25,8 $\pm$ 16,8	8,9 $\pm$ 6,7 P<0,001	4	27,4 $\pm$ 7,7	72,6 $\pm$ 53,5
B	18	41,7	6,4 $\pm$ 7,8	18,3 $\pm$ 19,7	30,1 $\pm$ 29,2	26,6 $\pm$ 17,8	18,7 $\pm$ 16,8	17	58,1 $\pm$ 22,3	41,9 $\pm$ 15,0 ¹
C	23	41,4	3,3 $\pm$ 5,0	17,9 $\pm$ 13,2	34,6 $\pm$ 21,8	29,7 $\pm$ 21,8	14,5 $\pm$ 13,9 P<0,01	4	30,2 $\pm$ 10,2	69,8 $\pm$ 26,4 ¹
D	34	37,0	4,3 $\pm$ 2,7	15,5 $\pm$ 7,2	26,7 $\pm$ 10,4	31,0 $\pm$ 11,5	22,6 $\pm$ 8,4	21	59,5 $\pm$ 44,8	40,5 $\pm$ 24,2
A 2	27	34,0	6,3 $\pm$ 5,5	11,3 $\pm$ 8,2	22,5 $\pm$ 18,0	31,6 $\pm$ 30,2	28,2 $\pm$ 23,6	36	50,5 $\pm$ 22,8	49,5 $\pm$ 18,5
E	27	32,4	1,8 $\pm$ 5,0 P<0,02	11,7 $\pm$ 11,4	25,7 $\pm$ 20,3	35,8 $\pm$ 26,1	25,0 $\pm$ 21,3	10	51,4 $\pm$ 37,3	48,6 $\pm$ 42,7
F	38	25,4	2,3 $\pm$ 3,6 P<0,01	5,3 $\pm$ 5,2 P<0,001	21,9 $\pm$ 16,4	32,8 $\pm$ 22,1	37,7 $\pm$ 23,2 P<0,01	26	56,8 $\pm$ 33,8	43,2 $\pm$ 31,1

Gesamt	182	37,5	5,2 $\pm$ 7,6 $\pm$ S $\bar{x}$	14,0 $\pm$ 14,8	26,3 $\pm$ 24,4	30,7 $\pm$ 30,7	23,8 $\pm$ 25,6	118	53,1 $\pm$ 37,3	46,9 $\pm$ 33,4 2,49
--------	-----	------	------------------------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----	-----------------	-------------------------

Tab. 5: Statistische Auswertung der LDH- und MDH-Isoenzymbefunde aus der Kniegelenkssynovialis

hämophiler Patienten. (P = Signifikanz gegen Gesamt, $\pm$ $\bar{s}\bar{x}$ = Standardabweichung des Mittelwertes, $\pm$ S = Standardabweichung (s.Text).

LDH - Isoenzyme (Integral $\pm$ S)

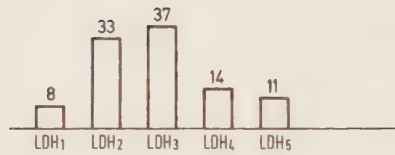
Patient	n	LDH - 1	LDH - 2	LDH - 3	LDH - 4	LDH - 5	Gesamt	
A 1	15	36,6 ± 29,6	63,2 ± 35,2	88,9 ±	37,7	74,5 ± 48,7	25,8 ± 19,4	289,0 ± 153,5
B	18	31,7 ± 38,9	91,1 ± 98,5	149,8 ±	145,5	132,7 ± 88,7	93,4 ± 83,6	498,6 ± 434,5
C	23	7,5 ± 11,4	41,1 ± 30,1	79,2 ±	49,9	68,1 ± 50,0	33,3 ± 31,8	229,1 ± 160,1
D	34	18,5 ± 11,7	67,5 ± 31,2	115,9 ±	45,4	134,6 ± 50,1	98,0 ± 36,4	434,5 ± 164,7
A 2	27	43,3 ± 37,6	77,2 ± 55,9	153,8 ±	122,8	215,5 ± 206,0	192,8 ± 160,8	682,6 ± 524,3
E	27	3,8 ± 10,4	24,3 ± 23,8	53,6 ±	42,2	74,4 ± 54,4	52,0 ± 44,3	208,2 ± 158,0
F	38	3,7 ± 5,9	8,6 ± 8,5	35,8 ±	26,8	53,5 ± 36,0	61,4 ± 37,8	163,0 ± 103,8

Tab. 6: Mittelwerte für die Flächenintegrale der LDH-Isoenzymfraktionen
($\pm$ S = Standardabweichung, s. Text).

MDH - Isoenzyme (Integral $\pm$ S)

Patient	n	MDH - c	MDH - m	Gesamt
A 1	4	5,0 $\pm$ 1,4	13,3 $\pm$ 9,8	18,3 $\pm$ 10,7
B	17	56,1 $\pm$ 21,6	40,5 $\pm$ 15,4	96,5 $\pm$ 33,5
C	4	17,3 $\pm$ 5,8	39,9 $\pm$ 15,1	57,13 $\pm$ 19,2
D	21	40,6 $\pm$ 30,6	27,6 $\pm$ 16,5	68,2 $\pm$ 45,7
A 2	36	74,3 $\pm$ 33,5	72,9 $\pm$ 27,2	147,2 $\pm$ 54,5
E	10	33,9 $\pm$ 24,6	32,1 $\pm$ 28,2	66,0 $\pm$ 50,9
F	26	26,3 $\pm$ 15,7	20,1 $\pm$ 14,4	46,4 $\pm$ 28,8

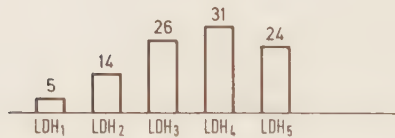
Tab. 7: Mittelwerte für die Flächenintegrale der MDH-Isoenzymfraktionen
($\pm$ S = Standardabweichung, s. Text).



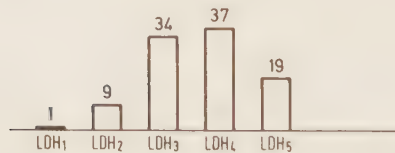
Normale Synovialis (nach Vesell et al.)



Rheumatoide Arthritis, Frühstadium (n. Binzus)

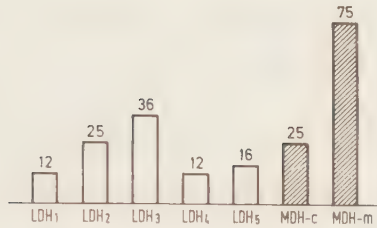


Haemophile Artropathie

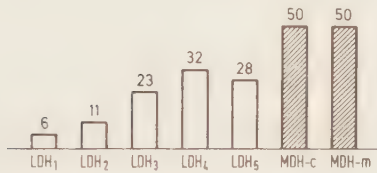


Degenerative Arthrose (nach Binzus)

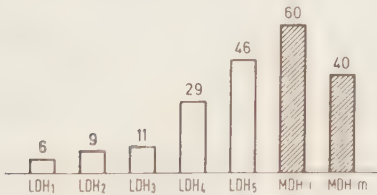
Abb. 24: Die vergleichende Darstellung des Gesamtergebnisses der LDH-Isoenzymverteilungen bei hämophiler Arthropathie gegenüber Normalbefunden und anderen Gelenkerkrankungen. Die Zahlen über den Säulen geben die aufgerundeten Werte für die einzelnen Isoenzymverteilungen wieder (s. Text).



LDH- und MDH-Isoenzymverteilungen
in der Synovialis (Grenzwerte, Pat. A₂)



LDH- und MDH-Isoenzymverteilungen
in der Synovialis (Mittelwerte, Pat. A₂)



LDH- und MDH-Isoenzymverteilungen
in der Synovialis (Grenzwerte, Pat. A₂)

Abb. 25: Darstellung der Grenzwerte in der LDH- und MDH-Isoenzymverteilung im Vergleich zu den Mittelwerten bei Patient A₂ (s.Text).

Diskussion der Ergebnisse:

Es bleibt nun zu diskutieren, inwieweit es die vor -
liegenden Befunde gestatten, Fragen zu Pathogenesemechanis -
men bei der hämophilen Arthropathie weiter klären zu können.
Dabei erscheint es zunächst interessant, das Gesamtergebnis
im Vergleich zu anderen Krankheitsbildern zu beurteilen.

VESELL et al. (147) veröffentlichten exakte Daten über die
Normalbefunde in der Synovialis (s.Abb.24). Die von uns
ermittelten Werte weichen davon deutlich ab. Während im
Normalgewebe überwiegend die LDH 2 - und LDH 3- Fraktionen
vorkommen, so findet sich bei der h.A. eine vermehrte
Aktivität der LDH 3-, LDH 4- und LDH 5-Isoenzyme (s.Abb.24).
Sind also bei nicht pathologisch veränderten Geweben
vorherrschend LDH-H-subunits nachzuweisen, so bestimmen bei
den hämophilen Patienten mehr die LDH-M-subunits das
Bild des Isoenzymmusters. Auch gegenüber den besonders von
BINZUS und TILLMANN (11, 12, 143) eingehend untersuchten
LDH- und MDH- Isoenzymverteilungen in der Synovialis bei
rheumatoider Arthritis und degenerativen Arthrosen finden wir
keine mit der h.A. übereinstimmenden Befunde. Frühe, also
entzündliche Stadien der rheumatoiden Arthritis zeigen ein
Isoenzymmuster mit Überwiegen der LDH-H-subunits (LDH 1,
2 und 3-Isoenzyme, s.Abb. 24), degenerative Prozesse be -
sonders hoher LDH-M-Anteile (LDH 3, 4 und 5-Isoenzyme,
s.Abb. 24).

Die hämophile Arthropathie nimmt dabei eine Zwischenstellung ein. Erinnert man sich der Wirkungsweise der einzelnen LDH- und MDH-Isoenzyme, wie sie vorhergehend (s. Seite 41 und 42) beschrieben wurde, so werden wir bei der h.A. entsprechend dem hohen Gehalt an LDH-M-subunits und MDH-c-Isoenzymen mehr eine gesteigerte Glycolyseleistung der Synovialiszellen (lining cells) und eine verminderte Zellatmung im Vergleich zum Normalbefund annehmen können.

Dieser Versuch, Stoffwechselfehlregulationen bei der h.A. in diesem Sinne deuten zu wollen, kann jedoch keineswegs befriedigen, wenn wir uns die hohe Schwankungsbreite der ermittelten Isoenzymbefunde in der Synovialis hämophiler Patienten untereinander und besonders für den Einzelfall selbst vergegenwärtigen (s. Tabelle 5 und Abb. 25). Die Ursache für diese stark variierenden Isoenzymmuster scheint darin zu liegen, daß die Synovialispräparate der hämophilen Patienten eine schon makroskopisch erfaßbare unterschiedliche Struktur aufweisen, wie das in ähnlicher Weise bei der rheumatoiden Arthritis zu beobachten ist. (14). Beispielsweise in der Abbildung 19 (s. Seite 47) läßt sich die unterschiedlich strukturierte Oberfläche der Synovialis gut erkennen. Es wechseln Bezirke von dunkelbrauner Farbe und beerenförmig imponierenden Wucherungen mit mehr heller gefärbten, flacheren Regionen. Histomorphologische Studien bestätigen diese Beobachtung variabel strukturierter Gewebsregionen innerhalb eines Synovialispräparates bei Hämophilen (52, 118, 134 u.a.).

Haben wir nun von den einzelnen Synovialisstücken durch Entnahme zahlreicher Zupfpräparate verschiedene Gewebspartien berücksichtigt, so liegt die Vermutung nahe, daß dabei auch Bereiche mit unterschiedlich ausgeprägter Stoffwechselsituation erfaßt werden, wie dies auch bei der rheumatoiden Arthritis gelingt (11). Wir können also erwarten, durch die Untersuchung stoffwechselaktiver Enzyme (wie der LDH und MDH) in jedem Einzelfall ein vielfältiges Bild parallel (oder nacheinander) ablaufender, untereinander differierender metabolischer Vorgänge aufzufinden.

Bietet nun schon jedes Einzelpräparat eines Patienten ein von Gewebsregion zu Gewebsregion differentes, vielfältiges Isoenzymmuster, so wird verständlich, daß die Befunde auch von Patient zu Patient variieren können. Die großen Schwankungsbreiten, wie aus den vorhergehend wiedergegebenen Ergebnissen ersichtlich, sind z.T. signifikant.

Eine Zufälligkeit dieser Befunde erscheint ausgeschlossen, da die Berechnung nach den statistischen Mittelwerten der einzelnen Enzymfraktionen erfolgte.

Es stellt sich nun die Frage, welche durch die Überprüfung der Isoenzymverteilungen in der Synovialis nachweisbare Stoffwechselmechanismen (bzw. deren Fehlregulationen) zur Entwicklung von Gewebsalterationen und damit, unter Beeinträchtigung der Gelenkbiologie insgesamt, zur Entstehung arthropathischer Zustände im Blutergelenk beitragen können.

Wir haben bereits an anderer Stelle betont (s.Seite 39 bis 41), daß zur Beurteilung von Fehlregulationen im Stoffwechsel die einzelnen Komponenten des Gelenkes (Kapsel, Gelenkhöhle mit Synovia, Knorpel) als funktionelle Einheit betrachtet werden müssen. Wollen wir Fragen pathogener Vorgänge erörtern, so erscheint es zunächst wichtig, einige besonders relevante Stoffwechselmechanismen im Normalgelenk darzustellen. Hierzu haben BINZUS, DETTMER, HÖLZER, TILLMANN u.a. (9, 10, 11, 12, 13, 32) aufschlußreiche Beiträge veröffentlicht: Struktur und Metabolismus der aus Grundsubstanz und stoffwechselaktiven Zellen aufgebauten Transistrecke in der Synovialis bestimmen die Milieuverhältnisse in der Synovialflüssigkeit und sind deshalb für den Stoffwechsel und die Struktur des Knorpels und damit auch für seine Funktionsfähigkeit von ausschlaggebender Bedeutung.

Die Rückwirkung des Knorpelstoffwechsels auf die Funktion der Gelenkkapsel ist durch das Stoffwechselendprodukt Lactat gegeben (Abb. 26). Lactat wird in der Synovialflüssigkeit angestaut und von den Mitochondrien der lining cells in der Gelenkkapsel veratmet. Dadurch wird der Energiestoffwechsel und darüber hinaus auch die Hyaluronsäuresynthese dieser Zellen gesteuert. Die Hyaluronsäure-Proteinkomplexe werden aus den Zellen in die Synovia ausgeschleust und regulieren hier den Wasserhaushalt im Gelenklumen.

Beim Ausschleusungsprozeß der Hyaluronsäure verlieren offenbar die lining cells unspezifisch einen kleinen Teil ihrer Zytoplasmaenzyme (13). Es resultiert also eine Wechselwirkung zwischen Lactatstimulation und sekretorischer Aktivität der lining cells.

Besonders die Rückkoppelung (Feedback) von Lactat auf die Zellatmung ist bei der Beurteilung von physiologischen und pathophysiologischen Zuständen von Bedeutung.

Dieses Phänomen und die Stoffwechselreaktionen von Zellen bei Hypoxie (Pasteureffekt) sind extrazelluläre Faktoren, welche die Regelmechanismen und die Homöostase von Zellen nachhaltig stören können (13).

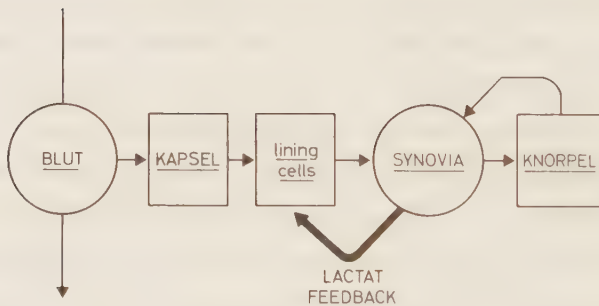


Abb. 26: Stoffwechselsituation im normalen Gelenk
(nach DETTMER, BINZUS und TILLMANN, s. Text).

Für die rheumatoide Arthritis haben die zuletzt genannten Autoren (9, 10, 11, 12, 13, 31, 32) einschneidende Veränderungen in die metabolischen Verhältnisse der betroffenen Gelenke beschrieben. BINZUS et al. haben zuletzt die wesentlichsten Aspekte zusammengefaßt (13):

Die Sauerstoffkonzentration in der Synovia ist nahezu 0, die Glucosekonzentration sehr niedrig. Erhöht dagegen sind die Lactat- und die CO_2 -Konzentration in der Synovia. Als Ursache dieses Zustandes werden die entzündlichen Alterationen bzw. konkreter die für diese Situation kennzeichnenden metabolischen Verhältnisse in der Gelenkkapsel angesehen. Besondere Veränderungen in der Transitstrecke bewirken diese Verhältnisse: Um die Kapselgefäße gruppiert finden sich Ansammlungen von Rundzellen mit einem hohen Gehalt an Mitochondrien und stark gesteigerter Zellatmung, bei gleichzeitiger Reduzierung der Glycolyse. In diesen pathologischen Gewebsbezirken fällt die O_2 -Konzentration stark ab, Glucose wird wegen der reduzierten Glycolyse nur wenig utilized. Dagegen wird Lactat in den Energiestoffwechsel dieser Zellen einbezogen. Resultat dieses offenbar durch Lactat irritierten Zellstoffwechsels ist Hypoxie für jene Zellen, die durch Rundzellenansammlungen von den Kapillaren getrennt sind. Deshalb ist die metabolische Situation zwischen den Rundzellenansammlungen und den lining cells wesentlich anders. Hier entsteht das rheumatische Pannusgewebe. Bedingt durch die Hypoxie sind diese Zellen zu vermehrter Glycolyse gezwungen und decken daher das Energiedefizit durch vermehrten Verbrauch von Glucose ab. Die Zellen dieser Region sind an diese Stoffwechselsituation adaptiert. Das Pannusgewebe bildet weniger Grundsubstanz. Damit wird die Funktion der Transitstrecke empfindlich gestört. Die erhöhte Teilungstendenz der Zellen im Pannusgewebe ist die Folge der erhöhten Glycolyse.

Das Kapselgewebe wuchert und dehnt sich wie ein gutartiger Tumor aus. Endprodukt des glycolytischen Stoffwechsels im Pannusgewebe ist Lactat, welches diese Zellen wegen Hypoxie nicht selbst veratmen können. Es fließt deshalb in das Gelenklumen und die Gewebsumgebung ab. Dadurch werden die gefäßnahen Zellschichten fortlaufend irritiert und eine metabolische Polarisation der Gewebe hervorgerufen. So wird ein Prozeß in Gang gesetzt und aufrecht erhalten, der die Eigenschaften der chronischen Arthritis weitgehend erklärt. Die Voraussetzungen für eine Selbstunterhaltung ("selfperpetuation") des Krankheitsbildes sind gegeben.

Inwieweit können diese Erkenntnisse über die Entwicklung der rheumatoiden Arthritis, die vornehmlich auf enzymatischen Untersuchungen basieren, dazu beitragen, die von uns gewonnenen Ergebnisse interpretieren zu können? Sind vergleichbare Stoffwechselsituationen nachweisbar oder ergeben sich davon abweichende Verhältnisse ?

Es wurde bereits an anderer Stelle vermerkt, daß in der Literatur überwiegend dem Gelenkerguß eine tragende Rolle in der Pathogenese der h.A. beigemessen wird. Welche biochemischen Faktoren könnten bei einem länger verbleibenden blutigen Gelenkerguß eines Hämophilen eine Rolle spielen ? - Wir haben im Venenblut in einem Zeitraum von 3 Stunden einen Anstieg der Lactat- und eine Reduzierung der Glucosekonzentration feststellen können. Setzen wir diese Befunde beim hämorrhagischen Gelenkerguß des Hämophilen,

der immer für viele Stunden und Tage anhält, voraus, so kann in diesem Erguß ebenfalls ein Anstieg der Lactat- und ein Abfall der Glucosekonzentration vermutet werden. Der Nachweis eines erhöhten Lactatspiegels im Gelenkerguß in 2 unserer Fälle scheint diese Annahme zu bekräftigen. Postulieren wir schließlich im Gelenk-cavum mit dem über längere Zeit darin befindlichen Bluterguß eine Acidose, so wäre damit die Voraussetzung gegeben, ähnliche metabolische Fehlregulationen wie bei der rheumatoiden Arthritis zu finden. Es würde für den Knorpel ein dystrophischer Zustand gegeben sein und der normalerweise ablaufende Feedback zwischen Knorpel und lining cells (s.Abb. 26) wäre ausgeschaltet. Stattdessen wäre eine Stimulierung der Synovialis (lining cells) zu erwarten, die zu entzündlichen Reaktionen führt, welche nun ihrerseits Gefäßreaktionen auslösen (14). Die Entzündung bringt eine gesteigerte Zellatmung mit sich. Die überhöhte Zellatmung in kapillarnahen Zellen verursacht eine Hypoxie in den kapillarfernen Zellen und bedingt in diesen eine starke Lactatbildung durch aerobe Glycolyse sowie eine gesteigerte Zellproliferation. Es entsteht das auch für die h.A. typische Pannusgewebe. Die Synovialflüssigkeit speichert das Lactat auf und leitet es an die kapillarnahen Zellschichten, wo es die Zellatmung erheblich stimuliert. Es ergibt sich ein metabolischer Feedback über das Lactat zwischen polarisierten Kapselregionen in kapillarnahen und kapillarfernen Zonen. Diese lokale Stoffwechselpolarisation in der Synovialis führt zur " selfperpetuation ".

des pathologischen Zustandes im Gelenk. Die Abbildung 27 stellt dieses Modell metabolischer Fehlregulationen bei der h.A. (in Anlehnung an DETTMER, BINZUS und TILLMANN, 32) schematisch dar.

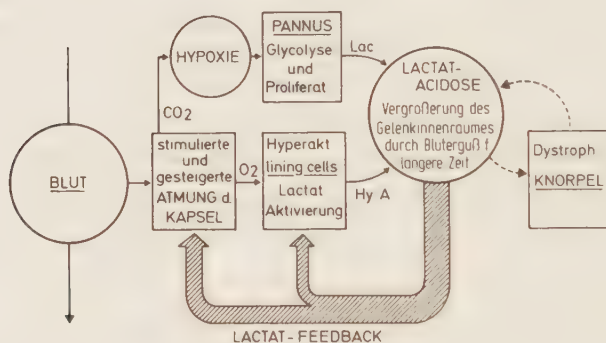


Abb. 27: Modell metabolischer Fehlregulationen bei der hämophilen Arthropathie (s. Text)

Bieten nun unsere Befunde der LDH- und MDH-Isoenzymverteilungen Anhaltspunkte für die Richtigkeit dieser Hypothese ?

Die Vermehrung der LDH-H- und MDH-m-Anteile, wie sie bei jedem Patienten in Einzelpherogrammen nachweisbar waren, (besonders Patient A₁, s. Tab. 5) bestätigen (unter Berücksichtigung der Literatur, 11, 31) das Vorhandensein entzündlicher Regionen. Ebenso spricht der vielfältig sichtbare LDH-H-Abfall begleitet von einer Verminderung der MDH-m in Einzelbefunden jedes Patienten (besonders deutlich

bei Patient F) für das Vorkommen von (gefäßfernen) Kapselarealen mit gesteigerter Glycolyse. Es lassen sich also auch bei der h.A., ähnlich wie bei der rheumatoiden Arthritis, Kapselregionen mit unterschiedlicher Stoffwechselsituation ausmachen. Die gegebenen Stoffwechselpolarisationen müßten also ebenfalls zu einer "selfperpetuation" des Gelenkprozesses beim Hämophilen führen. Tatsächlich wird ja, wie an anderer Stelle bereits eingehend beschrieben, ein Fortschreiten der arthropathischen Veränderungen auch nach Ausbleiben von Gelenkblutungen beobachtet. Die Feststellung, daß sich nach der ersten hämophilen Gelenkblutung vielfach in kürzeren Zeitabständen weitere Blutungen einstellen, könnte durch die beschriebenen Gefäßalterationen, die sich nach einem Gelenkerguß einstellen, erklärt werden.

Das Gesamtergebnis unserer Untersuchungen gestattet eine Einordnung der h.A. in den Bereich der rheumatoiden Arthritis und der degenerativen Arthrose (vgl. Abb. 24). Die vergleichsweise gegenüber rein degenerativ-arthrotischen Zuständen (58, 127) erhöhten Enzymaktivitäten in der Synovialflüssigkeit bei einigen unserer Patienten ergänzen die Feststellung, daß bei der h.A. die arthritische Komponente eine wichtige Rolle spielt.

Stellen wir zusammenfassend fest, daß durch den blutigen Gelenkerguß beim Hämophilen schwere Stoffwechselentgleisungen mit nachfolgenden Schädigungen für das Gelenk in seiner Gesamtheit eintreten können, so wird die Frage,

ob sich hieraus Rückschlüsse für die Therapie entwickeln lassen, von besonderem Interesse sein. Hierauf soll im folgenden Abschnitt eingegangen werden.

Therapeutische Aspekte =====

Die Gelenkblutungen und deren Folgezustände bestimmen heute, nachdem durch Bereitstellung wirksamer Substitutionspräparate lebensbedrohliche Blutungen beherrscht werden können und damit auch die Lebenserwartungen der Patienten deutlich angestiegen sind, in erster Linie das Schicksal des Hämophilen.

Eine umfassende Erörterung aller sich anbietenden Behandlungsmöglichkeiten würde den hier gesteckten Rahmen überschreiten. Wir wollen uns deshalb im wesentlichen auf einige besondere therapeutische Aspekte beschränken, die sich aufgrund der Interpretation eigener Beobachtungen und Untersuchungen ergeben können.

Jede sinnvolle Therapie hämophiler Gelenkblutungen setzt in jedem Fall die Möglichkeit einer bei Bedarf sofort zur Verfügung stehenden sowie richtig dosierten Substitutionsbehandlung voraus. Nur auf dieser Grundlage sind weitere erfolgversprechende Maßnahmen im Sinne einer internistischen oder konservativ-orthopädischen Behandlung und operativer Eingriffe denkbar.

Substitutionstherapie:

Viele Autoren haben sich in jüngster Zeit zu Fragen der Substitutionstherapie geäußert (4, 8, 21, 23, 46, 66, 74, 77, 82, 85, 86, 87, 89, 97, 100, 102, 119, 121, 131). Sie liegt in den Händen eines haematologisch erfahrenen Pädiaters oder

Internisten. Leider birgt auch jetzt noch diese Therapie einige Gefahren in sich, wie die Serumhepatitis, allergische Reaktionen, Fieberanstieg und die Ausbildung von Hemmkörpern (Hemmkörperhämophilie) (16, 100, 141).

Trotz der genannten Risiken gilt heute die Behandlung mit Substitutionspräparaten bei jedem haemorrhagischen Erguß, insbesondere auch zur Verhütung einer hämophilen Arthropathie, als Mittel der Wahl.

EGLI und BRACKMANN (37, 38) haben einen breit angelegten Versuch eingeleitet, die Hämophilen in der Selbstbehandlung (mit Substitutionsmitteln) zu unterweisen. Die bisherigen Erfahrungen sind vielversprechend und zeigen, daß besonders für Patienten, die nicht in der Nähe von Hämophiliebehandlungszentren wohnhaft sind, dieses Verfahren entscheidende Verbesserungen in der Kontrolle akuter Gelenkblutungen erbringen kann.

Die Punktion des akuten oder chronischen Hämarthros wird in der Literatur lebhaft diskutiert (17, 28, 29, 30, 74, 82, 85, 97, 119, 141, 149). Die Bewertung dieser Maßnahmen bleibt umstritten, sie reicht von der strikten Ablehnung über zurückhaltende Beurteilungen bis hin zur unbedingten Befürwortung. Zum Teil wird mit der Punktion gleichzeitig die Instillation eines Cortison-Präparates verbunden (30). Wir selbst haben bis jetzt keine größeren Erfahrungen mit der Punktion von hämophilen Gelenkergüssen. Gehen wir jedoch davon aus, daß besonders die Anwesenheit von Blut im

Gelenk über einen längeren Zeitraum hinweg Störungen des biologischen Gleichgewichtes hervorrufen kann, so wird man namentlich die Punktion jener Ergüsse befürworten müssen, die unter der Substitution keine rasche Resorption erfahren, wie dies häufig nach wiederholten Blutungen zur Beobachtung kommt. Dabei sollen die damit verbundenen Risiken (Gelenkinfektion, Punktionshindernis durch koaguliertes Blut nach Substitution) und Belastungen für den Patienten keineswegs bagatellisiert werden. Unabdingbare Voraussetzung ist eine unmittelbar vor der Punktion eingeleitete Substitution.

Medikamentöse Behandlung:

In Ergänzung zur Substitutionsbehandlung wird von einigen Autoren die zusätzliche Gabe, meist oral zu applizierender Medikamente empfohlen (28, 30, 33, 42, 67, 74, 133, 138). In erster Linie sind dies Cortisonpräparate. Antifibrinolytika kommen ebenfalls zur Anwendung, werden aber hinsichtlich ihrer Wirkung unterschiedlich beurteilt. Schließlich wird der Einnahme von Natrium - Lipo und Erdnußkernen eine Besserung des Krankheitsbildes zugesprochen (23).

Krankengymnastische Übungsbehandlung:

Es unterliegt heute keinem Zweifel mehr, daß ohne weitere, ergänzende Maßnahmen die Substitutionsbehandlung allein zur Verhütung von Blutungsfolgen im Gelenk nicht ausreicht. Die Bedeutung einer ausgewogenen und sorgfältig konzipierten krankengymnastischen Übungsbehandlung ist in einer großen

Zahl von Veröffentlichungen gewürdigt worden (18, 19, 23, 29, 30, 41, 50, 68, 82, 85, 97, 102, 119, 145, 151).

Die Gefahr der Ausbildung einer Muskelatrophie ist schon, besonders beim Kniegelenk, nach der ersten Blutung gegeben und wird mit zunehmender Häufigkeit der Haemorrhagien immer deutlicher. Ihr ist nach vorhergehender Substitution schon bald nach Abklingen der Schmerzen und des Ergusses durch isometrische Spannungsübungen, später im Sinne aktiver Übungen entgegenzuwirken. Eine kräftige Muskelführung des Gelenkes vermindert die Neigung zu erneuten Blutungen.

Damit ist auch die Forderung nach einer Dauertherapie begründet. Die dazu nötige Erstellung eines regelmäßig zu überprüfenden Übungsplanes muß den jeweiligen Befund des betroffenen Gelenkes bzw. der Extremität im einzelnen berücksichtigen. Ergänzend können Übungen im Bewegungsbad indiziert sein. Wir möchten in Bezug auf unsere Beobachtungen über die "Entlastungs-Coxa valga" besonders betonen, daß die krankengymnastische Übungsbehandlung beispielsweise bei Knieaffektionen auch gelenkferne Muskelgruppen (Glutaeen) mitberücksichtigen sollte.

Es muß nicht besonders hervorgehoben werden, daß die Krankengymnastik auch im Rahmen weiterer konservativ- und operativ-orthopädischer Maßnahmen eine gewichtige Rolle einnimmt.

Konservativ-orthopädische Maßnahmen:

Die Behandlung bereits manifester arthropathischer Zustände erfordert den Einsatz vielfältiger, orthopädisch ausgerichteter Maßnahmen. Während im Frühstadium noch krankengymnastische Übungen allein zum Ziel führen mögen, so wird man sich bei fortgeschrittenen Befunden orthopädischer Hilfsmittel bedienen müssen. Hierzu gehören u.a.:

Extensionen, extendierende und entlastende Apparate, adressierende Gipsverbände, Quengelgipse, Liegeschalen. Alle Maßnahmen haben das Ziel, schwer körperbehindernde Blutungsfolgen zu erleichtern oder zu beseitigen und damit die Gebrauchsfähigkeit der Extremität wieder zu verbessern. Dazu sind zahlreiche Beiträge veröffentlicht worden. (3, 22, 23, 28, 29, 30, 33, 41, 44, 50, 68, 69, 70, 85, 102, 121, 144, 145). Insbesondere ist es das Verdienst von JORDAN (68), DE PALMA (30) und TRUETA (145) hier aufgrund langjähriger Erfahrungen maßgebliche und detailliert ausgearbeitete Behandlungsrichtlinien erarbeitet zu haben, die als richtungsweisend für die konservative Therapie der h.A. angesehen werden müssen. Es ist oft erstaunlich, in welchem Ausmaß mit z.T. nur einfachen Hilfsmitteln gute Erfolge in der Rehabilitation der Patienten erreicht werden können.

Wir möchten in diesem Zusammenhang noch einen besonderen Aspekt in der Behandlung akuter Knie- und Ellenbogengelenksblutungen erörtern: Ist es nach der Substitutionstherapie zur Resorption des Ergusses gekommen (etwa 3 - 7 Tage nach der Blutung), so empfiehlt sich nach Vorschlag von LANDBECK

(25) bei Befall des Kniegelenkes das Anlegen einer kurzen Gipshülse, die für 3 Wochen belassen wird und mit der der Patient die betreffende Extremität voll belasten kann.

Nach Abnahme des Gipsverbandes sind mobilisierende Übungen und Gehschulung für kurze Zeit nötig.

Dieses Verfahren verkürzt den Klinikaufenthalt. Die frühzeitige Belastung verhindert, und das erscheint besonders wichtig, die Atrophie der benachbarten Muskelgruppen (z.B. auch Glutealmuskulatur - "Entlastungs-Coxa valga !").

In vielen Fällen jedoch, die in kürzeren Zeitabständen zu wiederholten Gelenkblutungen neigen und bei denen schon eine mehr oder weniger deutliche Muskelatrophie besteht, hat sich uns diese Gipstherapie nicht immer bewährt.

Nach Abnahme des Gipsverbandes kam es häufig trotz schonender Nachbehandlung bald wieder zu neuen Blutungen, so daß eine baldige, erneute Ruhigstellung im Gips notwendig war. Diese wiederholte Immobilisierung ließ auf die Dauer arthropathische Veränderungen (eingeschränkte Motilität, Weichteilkontrakturen, intraartikuläre Schädigungen durch die Ruhigstellung selbst) erwarten:

Zur Vermeidung einer länger andauernden Immobilisierung haben wir für diese gesonderten Fälle eine speziell gefertigte Beinschiene entwickelt (Abb.) (151). Sie ist aus einem besonderen Schaumstoffmaterial hergestellt, mit Leder überzogen und vorn in ganzer Länge aufklappbar.

Dorsal besitzt sie eine Führung durch eine Kunststoffleiste, die nach unten in einen Fußteil ausläuft (Abb.28). Diese

Schiene ist je nach Bedarf leicht an - und ablegbar. Sie



Abb. 28 : Beinschiene zur Nachbehandlung rezidivierender Gelenkergüsse bei Hämophilie (s.Text).

gestattet, ebenso wie der Gips, nach Ergußresorption das sofortige Belasten, erlaubt aber gleichzeitig die Ruhigstellung individuell zu handhaben und zwischenzeitlich eine Übungsbehandlung. Allerdings bedarf es einer eingehenden Beratung des Patienten bzw. seiner Eltern, damit die Gefahr von Muskelatrophien durch zu langes Tragen der Schiene ausgeschlossen bleibt.

Operative Behandlung:

Seitdem es gelungen ist, mit der Bereitstellung hochwirksamer Substitutionspräparate lebensbedrohliche Blutungen zu verhindern, hat die Frage nach operativen Behandlungsmöglichkeiten eine besondere Aktualität erfahren (41, 47, 50). Es wird über mehrere erfolgreich verlaufende Osteotomien und Arthrodesen an Hüft-, Knie- und Sprunggelenken berichtet (23, 24, 30, 96, 144, 145). Wir selbst haben in 2 Fällen eine Kniegelenksarthrodese bei schwerer h.A. mit Beugekontraktur ohne besondere Komplikationen durchführen können.

Die Synovektomie wurde erstmals 1966 von STORTI et al. (133) zur operativen Behandlung der h.A. eingeführt. Es lag, aufgrund der guten Erfahrungen bei der rheumatoiden Arthritis (GSCHWEND, VAINIO, MOHING) (60, 103, 146) nahe, dieses Verfahren auf die hämophilen Patienten zu übertragen. Dies erscheint auch besonders im Hinblick auf unsere experimentellen Untersuchungen gut begründbar. Gehen wir davon aus, daß, durch die schon erwähnten Veränderungen in der Synovialis bedingt, die Sekretion physiologisch zusammengesetzter Gelenkflüssigkeit nicht mehr gewährleistet ist, so wird, wie ausführlich besprochen, ein gestörtes Gleichgewicht der Gelenkbiologie mit nachfolgenden schwersten Störungen der Knorpelernährung resultieren. Auch die von der alterierten Synovialis selbst ausgehende Pannusbildung trägt dazu bei. Nun wissen wir, nach Erfahrungen in der Rheumachirurgie, daß

nach Entnahme der pathologisch veränderten Synovialis es in kurzer Zeit zur Ausbildung einer neuen synovialen Kapsel kommt, die in gewissem Umfange ihre Aufgabe, eine den physiologischen Bedingungen entsprechende Synovialflüssigkeit zu produzieren, wieder übernehmen kann (55, 72, 99, 128). Im Idealfalle wäre also eine Unterbindung für h.A. maßgeblicher Pathomechanismen zu erwarten.

Diese theoretischen Überlegungen könnten zu dem Schluß verleiten, die Synovektomie zur Bekämpfung der h.A. auf breiter Basis zu empfehlen. Die bisher wenigen und nur über kürzere Beobachtungszeiten vorliegenden Erfahrungen mit diesem Operationsverfahren sollten vorläufig jedoch noch eine zurückhaltende Einstellung auferlegen, zumal ja in vielen Fällen durch konservative Maßnahmen durchaus befriedigende Ergebnisse zu erzielen sind. Nicht unerwähnt sollen die hohen Kosten (durch die notwendige Dauersubstitution), die Risiken der Operation selbst (Infektion, evtl. Einbuße der Beweglichkeit des operierten Gelenkes usw.) und mögliche Komplikationen aufgrund der hochdosierten Substitutionstherapie (Hepatitis, Hemmkörperhämophilie) bleiben.

Über die größten Erfahrungen mit der Synovektomie hämophiler Gelenke (46 Fälle) verfügt STORTI (132, 133, 134, 135, 137), auch PIETOGRANDE et al. (111) berichten über 23 Operationen. In der Bundesrepublik (WILLERT) (152) und Österreich

wurden an mehreren Kliniken erste Erfahrungen gesammelt. Wir selbst haben bis jetzt 7 Synovektomien am Kniegelenk vorgenommen.

STORTI (133, 134) stellt die Indikation zur Operation sehr weit. Schon in Fällen mit 3 oder mehr Blutungen in ein Gelenk, in einem Zeitraum von 6-8 Monaten, hält er ein operatives Vorgehen für angezeigt. Diese Einstellung beinhaltet die Forderung nach einer Frühsynovektomie, mit der auch gerade in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis die besten Erfahrungen gemacht werden konnten. Da jedoch beim Hämophilen unter Einsatz geeigneter konservativer Mittel eine Gelenkblutung rasch kontrolliert werden kann, erscheint unseres Erachtens eine derartig weitgehende Indikationsstellung nicht gerechtfertigt. Wir sehen die Synovektomie in Übereinstimmung mit PIETOGRADE und Mitarbeitern (111) vielmehr auf besondere Fälle beschränkt, bei denen konservative Maßnahmen nicht ausreichen, um rezidivierende Gelenkergüsse und Synovitiden zu beherrschen. Dann sollte jedoch nicht mehr lange zugewartet werden, damit möglichst frühzeitig dem fortschreitenden arthropathischen Prozeß entgegengewirkt werden kann. Ein gutes Operationsergebnis ist nach unseren Erfahrungen nur dann zu erwarten, wenn postoperativ ausreichend lange (etwa 3-4 Wochen) substituiert und unmittelbar postoperativ eine intensive, ausgewogene muskelkräftigende und mobilisierende Therapie eingeleitet wird.

Zusammenfassung

=====

Rezidivierende Blutungen in ein Gelenk führen beim Hämophilen zur Entwicklung schwerer und oftmals körperbehindernder Arthropathien, die mit zunehmendem Alter das Schicksal des Patienten immer deutlicher prägen. In der vorliegenden Arbeit werden zunächst die klinisch und röntgenologisch erfaßbaren Gelenkveränderungen näher beschrieben. Damit wird, ergänzt durch die Dokumentation eigener Untersuchungsbefunde, die besondere Problematik dieser Gelenkaffektionen für den Patienten herausgestellt. Neben bereits wiederholt publizierten arthropathischen Hüftbefunden fiel eine im Kindes- und Jugendalter (in über 30 Prozent der Fälle) zu konstatierende Besonderheit im Sinne einer betonten Valgusstellung der Schenkelhalse auf, die im Schrifttum bisher kaum berücksichtigt und deren Genese noch nicht näher diskutiert wurde. Diese Coxa valga war immer in Begleitung zu meist fortgeschrittener Kniegelenksarthropathien zu beobachten. Es wird erläutert, daß diese Fehlstellung der proximalen Femurenden im Gefolge längerer und wiederholter Immobilisierungsphasen, wie sie im Rahmen der Behandlung von hämophilen Kniegelenksblutungen notwendig sind, entstehen können. Sie wird demnach als Entlastungs - oder Unterfunktions - Coxa valga bezeichnet. Im weiteren wird ihre Auswirkung auf die Beinstatik insgesamt diskutiert und dabei verdeutlicht, daß eine vermehrte Belastung der fibularen Kniegelenksanteile resultiert. Dadurch sind die Voraussetzungen für die folgenschwere Entwicklung eines X - Beines gegeben, wie es vielfach bei hämophilen Kindern und Jugendlichen zur Beobachtung kommt.

Das Bemühen um erfolgversprechende Maßnahmen zur Verhütung arthropathischer Zustände bzw. zur Besserung bereits manifester Gelenkalterationen erfordert detaillierte Kenntnisse der Pathogenesemechanismen. Bisher wurde die Auffassung vertreten, daß vornehmlich der Druck des Gelenkhämatoms sowie intraossale Blutungen die ursächlichen Faktoren zur Entwicklung einer hämophilen Arthropathie darstellen. Die Frage, ob die Anwesenheit des Blutes im Gelenk allein eine tragende Rolle spielen könnte, ist noch nicht näher erörtert worden.

Die einzelnen Komponenten des Gelenkes (Kapsel, Gelenkhöhle mit Synovialflüssigkeit, Knorpel) müssen nach dem heutigen Stand der Forschung als eine biologische Einheit aufgefaßt werden. Ihr Stoffwechsel wird enzymatisch reguliert. Enzymatische Analysen gestatten eine Deutung pathologischer Stoffwechselvorgänge. Zur Beurteilung metabolischer Fehlregulationen im Gelenk eignet sich besonders die Untersuchung der stoffwechselaktiven Enzyme Lactatdehydrogenase und Malatdehydrogenase mit ihren Isoenzymen. Die Überprüfung der Reaktionsweise dieser beiden Enzyme (und ihrer Isoenzyme) in mehreren Synovialispräparaten hämophiler Kniegelenke, die bei operativen Eingriffen gewonnen wurden, ergab, daß mit der Anwesenheit von Blutergüssen im Gelenkcavum über einen längeren Zeitraum hinweg schwere Entgleisungen des Gelenkstoffwechsels ausgelöst werden können.

Die Synovialis von Gelenken mit hämophiler Arthropathie läßt eine stark variierende Strukturierung erkennen. Enzymuntersuchungen von 300 Einzelproben aus kapillarnahen und kapillar -

fernen Gewebsregionen ergeben unterschiedlich geartete Stoffwechselfehlregulationen. Die nähere Analyse dieser metabolischen Pathomechanismen zeigte, daß sie in der Lage sind, einmal in Gang gesetzt, sich auch ohne das auslösende Agens (Bluterguß) weiterhin gegenseitig unterhalten zu können. Es resultiert eine Stoffwechselpolarisation in der Synovialis im Sinne eines circulus vitiosus, die zur Selbstunterhaltung (selfperpetuation) des Krankheitszustandes führt. Das Gesamtergebnis gestattet die Einordnung der hämophilen Arthropathie in den Bereich der rheumatoiden Arthritis und der degenerativen Arthrosen.

Die aufgrund dieser biochemischen Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse haben neue, bis jetzt noch nicht berücksichtigte Aspekte zur Pathogenese der hämophilen Arthropathie ergeben. Es lassen sich hieraus Rückschlüsse für die Therapie ableiten. Die schon früher vielfach erhobene Forderung, eine möglichst rasch einsetzende Resorption akuter Gelenkergüsse anzustreben, wird nach Klärung dieser pathogenetischen Faktoren nachdrücklich bekräftigt. Es sind in erster Linie die Substitutionsbehandlung und krankengymnastische Maßnahmen, die zur Anwendung kommen. In Ergänzung dazu wird eine zur Nachbehandlung akuter Kniegelenkshaemorrhagien entwickelte Beinschiene demonstriert. Die Wertigkeit der Synovektomie bei Folgezuständen hämophiler Gelenkblutungen wird eingehend diskutiert. Sie ist geeignet, den beschriebenen circulus vitiosus metabolischer Fehlregulationen zu unterbrechen und nachfolgend weitgehend normalisierte Verhältnisse in der Gelenkbiologie zu gewährleisten.

Literaturverzeichnis

=====

- 1 AGGELER, P.M., S.G. WHITE, M.B.GLENDENING, E.W. PAGE, T.B.LEAKE,
G.BATES : Plasma thrombo plastin component (PTC) deficiency,
a new disease resembling hemophilia.
Proc.Soc. exp. Biol. (N.Y.), 79, 692, 1952.
- 2 AHLBERG, A.: Haemophilia in Sweden
VII. Incidence, Treatment and Prophylaxis of Arthropathy
and other Musculo-skeletal Manifestations of Haemophilia
A and B.
Acta orthopaedica Scandinavica, Supplementum No.77
Munksgaard Copenhagen, 1965.
- 3 AHLBERG, A.: Treatment and prophylaxis of arthropathy in severe
hemophilia.
Clin.Orthop. 53, 135, 1967.
- 4 ALI, A.M., R.H. GANDY, M.J.BRITTEN, K.M.DORMANDY : Joint Haemorr-
hage in Haemophilia. Is Full Ad vantage Taken of Plasma
Therapy ?
Brit.med.J. 3, 828 - 831, 1967.
- 5 ANDREASSEN, M.: Haemofili i Denmark, Kobenhavn, Egnar Munksgaard
1943.
- 6 BIDWELL, E.: The purification of antihaemophilic globulin from
animal plasma.
Brit.J.Haemat. 1, 336, 1955.
- 7 BIGGS, R., R.G.MACFARLANE: Human Blood Coagulation and Its
Disorders, 2nd. ed. Blackwell Scientific Publications,
Oxford, 1957.
- 8 BIGGS, R., R.G.MACFARLANE: Treat ment of haemophilia and other
coagulation disorders.
Edit.Blackwell, Scientific Publications, Oxford,1966.
- 9 BINZUS, G. K.H.HÖLZER: Fermentaktivitäten und ihre Beurteilung
bei verschiedenen Stoffwechselzuständen.
Z.f. ärztl. Fortbildg. 55, 1 - 14, 1966.
- 10 BINZUS, G. : Bestimmung der Stoffwechselzustände in Kapsel,
Synovialflüssigkeit und verschiedenen Knorpelschichten
des normalen Gelenkes aus der LDH-Isoenzymverteilung.
Verh.Dtsch. Orthop. Ges., 53. Kongreß, 75 - 80, 1966
F.Enke Verlag, Stuttgart, 1967.
- 11 BINZUS, G. K.TILLMANN: Glykolyse und Atmung der Bindegewebe
rheumatischer Gelenke und deren pharmakologische
Beeinflussung.
Z.f. Rheumaforschg. 27, .334 - 345, 1968.

- 12 BINZUS, G. : Zur pathogenetischen Bedeutung von Enzym- und Metabolitveränderungen bei der rheumatoiden Arthritis. Math.-Nat.R. 20, 393 - 397, 1971.
- 13 BINZUS, G. N.DETTMER, G. JOSENHANS, K. TILLMANN : Metabolische Pathogenesemechanismen der chronischen Polyarthritits und ihre Bedeutung für die Therapie. Z.Rheumaforschg. 31, 137 - 152, 1972.
- 14 BINZUS, G. : Persönliche Mitteilung.
- 15 BITTER, K., L.GOEDEKE, L.,G.LANDBECK, W. LENZ : Die Vererbung der Haemophilie. Internist 4, 397, 1963.
- 16 BLÄHER, F., K. FISCHER, G. LANDBECK : Entwicklung von Hemmkörpern nach langfristiger Substitution von humanem anti - haemophilen Globulin bei schwerer Haemophilie A. Klin.Wschr. 45, 630 - 633, 1967.
- 17 BOLDERO, J.L., H.S. KEMP : The early bone and joint changes in haemophilia and similar blood dyscrasias. Br.J.Radiol., 39, 172 - 180, 1966.
- 18 BOONE, D.C., M.NEGRI : Comprehensive Management and Long-Term care of the Patient with Haemophilia. Zit in : Kost, B Übersichtsreferate: Krankengymnastik 23, 247 - 252, 1971.
- 19 BONZOLS, J., H. CHAIGNEAU : L' auto - rééducation. Ed.: Association Francaise des Hémophiles, Paris, 1967.
- 20 BRINKHOUS, K.M. : A study of the clotting defect in hemophilia: the delayed formation of thrombin. Am.J.med.Scie. 198, 509, 1939.
- 21 BRINKHOUS, K.M., E.SKANEROM, H.R.ROBERTS, W.P.WEBSTER, L.FEKETE, R.H.WAGNER : A new high-potency glycine - precipitated antihemophilic Factor (AHF) Concentrate. JAMA, 205, 613 - 617, 1968.
- 22 BUACHIDZE, O.: Hemophilic arthroses and contracture of the joints and their treatment. Khirurgiia (Moskva) 37, 64 - 70, 1961.
- 23 BUCHNER, H. Das Blutergelenk und seine Behandlung. F. Enke - Verlag, Stuttgart, 1965.
- 24 BUCHNER, H. S. SAILER : Die Haemophilie und ihre Behandlung unter besonderer Berücksichtigung der Knochen- und Gelenk - veränderungen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 293, 588 - 601, 1960.

- 25 CAFFEY, J., E.R. SCHLESINGER : Certain effects of haemophilia on the growing skeleton.
J.Pediat, 16, 549, 1940.
- 26 CHAPCHAL, G.: Zur Konservativbehandlung von Gelenkkontrakturen bei Haemophilie.
Schweiz.med.Wschr. 97, 788 - 790, 1967.
- 27 CHIARI, H. :Die " blutigen " Gelenkerkrankungen.
Handb. der spez. pathol.Anatomie und Histologie,
Band 9, 2, 1 - 11, 1934.
- 28 CROCK, H.V.:The scope and Importance of Orthopaedic management of haemophiliacs.
Aust. N.Z.J. Sury 31, 189 - 200, 1962.
- 29 CROCK, V., V.BONI : The Management of Orthopaedic Problems in Haemophiliacs.
Brit.J.Sury 48, 8 - 15, 1960.
- 30 DE PALMA, A.F.: Hemophilic Arthropathy.
Clin.Orthop. 52, 145 - 165, 1967.
- 31 DETTMER, N., G.BINZUS: Neuere Aspekte zur Funktion der inneren Gelenkteile bei Arthrose und chronischer Polyarthriti
Dtsch.med.J., 10, 324 - 331, 1969.
- 32 DETTMER, N., G.BINZUS, K.TILLMANN: Zur Pathophysiologie der chronischen Polyarthriti.
Verhdlg.Dtsch.Ges.Rheumat.Bd.2
Z.f.Rheumaforschg., Bd. 31, Suppl.2, 37 - 47, 1972.
- 33 DIAMOND, L.K., W.T.GREEN, H.P.CHANDLER : Hemophilia = Medical an Orthopedic Management.
Postgrad. Med. 34, 271 - 278, 1963.
- 34 DUBOIS : Hemorrhaphilie Gaz.med.Paris, 1838, 43
Zitiert nach Chiari, H. (27).
- 35 DUSTMANN, H.O., W.PUHL, K.P. SCHULITZ : Knorpelveränderungen beim Haemarthros unter besonderer Berücksichtigung der Ruhigstellung.
Arch.orthop. Unfall-Chir. 71, 148 - 159 (1971).
- 36 EGLI, H. : Blut, Plasma, Serum und Fraktionen.
Thrombos.Diathes. Haemorrh. (Stuttgart), Suppl.19,
45, 1966.
- 37 EGLI, H., H. H.BRACKMANN : Erste Erfahrungen in der Ausbildung Haemophiler in der Selbstbehandlung.
Haemophilie-Blätter 4, 19 - 30, 1971.

- 38 EGLI, H., H.-H. BRACKMANN : Erfahrungen in der Ausbildung
Haemophiler in der Selbstbehandlung.
Dtsch.Ärzteblatt 48, 3143 - 3146, 1972.
- 39 ENGELS, H.: Über das Blutergelenk und sein Röntgenbild.
Fortschr.Röntgenstr. 25, 197 - 202, 1917/18.
- 40 ENISLIDIS, A.C.: Notwendige Fermente der Synovialflüssigkeit
für den Stoffwechsel des Gelenkknorpels.
Z.f.Orthop. 101, 267 - 269, 1966.
- 41 EYRING, E.J.: Management of hemophilia in children.
Clin.Orthop. 40, 95 - 112, 1965.
- 42 FAVRE - GILLY, J.E. SAINT - PAUL , M.DUCHÈNE, J.P.THOUVEREZ,
J.BELLEVILLE: Expérience de cinq an du Centre Emile Rémigy
de Montain (Jura) pour jeunes garçons hemophiles.
Hémostase 1964, IV, 231 à 258.
- 43 FAVRE - GILLY, J., P. JOUVET, H.BÉTUEL, P.VIRET, E.SAINT - PAUL:
Etude radiographique des genoux de 100 hémophiles de
7 à 15 ans.
Hémostase 1964, IV, 343 à 354.
- 44 FAVRE - GILLY, J., E.SAINT - PAUL, M.DUCHÈE : Résultats du
traitement orthopédique des séquelles d'hémarthroses des
genoux chez les hémophiles de Montain.
Hémostase, 1964, IV, 373 à 376.
- 45 FAVRE - GILLY, J., C.R.MICHEL, P. JOUVET, L. REVOL, M.GUILLEMINET:
Aspects cliniques et radiologiques des arthropathies
des hanches chez l' hémophile.
Hémostase 1965 , V, 57 à 68.
- 46 FISCHER, M.: Die Blutererkrankung.
Wiener Med.Wschr. 110 - 116, 1968.
- 47 FLESCHE, R.: Die Haemophilie aus der Sicht des Chirurgen.
Pädiat.Prax. 4, 1965, 197 - 201.
- 48 FONIO, A. : Das Blutergelenk mit besonderer Berücksichtigung der
Berner Bluter.
Arch.Klin.Chir. 191 (1938) 171 - 236.
- 49 FONIO, A., W.BÜHLER: Die röntgenologische Darstellung des Bluter-
gelenkes an der Hand von 136 Gelenkaufnahmen der
Fonio'schen Sammlung.
Radiologia Clinica 21, 316 - 331, 1952.
- 50 FRANCE, W.G., P.WOLF : Treatment and Prevention of Chronic
Haemorrhagic Arthropathy and Contractures in
Haemophilia.
J.Bone Jt.Surg, Vol. 47 B, No.2, 247 - 255, 1965.

- 51 FRANKLIN, T.H.: Experimental Hemarthroses: The response of canine Knees to injections of autologous blood.
J.Bone Jt.Surg, zitiert nach Puhl 115
- 52 FREUND, E. : Die Gelenkerkrankung der Bluter.
Virchows Arch. 1925, 256, 158 - 188.
- 53 GHADIALLY, F.N., S.ROY : Histochemistry of synovium in experimental haemarthrosis in the rabbit.
Ann. rheum.Dis. 26, 117 (1967).
- 54 GOCHT, H. : Über Blutergelenke und ihre Behandlung.
Vhdlg.d.Ges.Chir. 17, 359 - 380, 1898.
- 55 GOLDIE, J.: Experimentell - biologische Gesichtspunkte von Synovectomien.
Lä Kartidningen 43, 3443, 1965.
- 56 GREILING, H., G.ENGELS, R. KISTERS : Untersuchungen über die Isoenzyme der Lactat - Dehydrogenase in der Synovialflüssigkeit.
Klin.Wschr. 42, 427 - 431 , 1964.
- 57 GREILING, H., B.SCHULER : Die Enzyme in der Synovialflüssigkeit bei rheumatischen Erkrankungen.
Med.et Hyg. (Genève) 22, 1141 - 1142, 1964.
- 58 GREILING, H., R. KISTERS, G. ENGELS : Die Enzyme in der Synovialflüssigkeit und ihre pathophysiologische Bedeutung.
Enzymologia 30, 135 - 146, 1966.
- 59 GREILING, H.: Zur Biochemie der rheumatoiden Arthritis.
Verhdlg.Dtsch.Ges.Rheumat.Bd.2
Z.f.Rheumaforsch. Bd. 31, Suppl. 2, 26 - 37, 1972.
- 60 GSCHWEND, N.: Die operative Behandlung der progressiv-chronischen Polyarthrititis.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
- 61 GUICCIARDI, E. K.LITTLE : Some observations on the effects of blood and afibrinolytic enzymes on articular cartilage in the rabbit.
J.Bone Jt. Surg 49, B, 342 - 350, 1967.
- 62 HAUSS, W.H., G. JUNG - HÜLSING, U.GERLACH, W. WIRTH :
In Ott, V.R: Stoffwechsel und degenerativer Rheumatismus, Steinkopff - Verlag, Darmstadt, 1965.
- 63 HEIGL, R. : Roentgenbefunde bei Blutergelenken.
Fortschr. Röntgenstr. 1929, 39, 107 - 110.
- 64 HOAGLUND, F.T.: Experimental Hemarthrosis.
J.Bone Surg. 49 - A, 285 - 298, 1967.

- 65 HOLSTEIN, J. : Die Gelenkveränderungen bei Haemophilie im Röntgenbild.
Dtsch.Gesundheitswesen 51, 2470 - 2476 , 1960.
- 66 HONIG, G.R., E.N.FORMAN, C.A.HOHNSTON, R.A. SEELER, C.F. ABILDGAARD, H.SCHULMANN : Administration of single doses of AHF (Factor VIII) Concentrates in the treatment of hemophilic hemarthroses.
Pediatrics 43, 26 - 33, 1969.
- 67 JOSSO, F. M. POULAIN : La ponction des hémarthroses des genou chez l' hemophile.
Hemostase 1964, IV, 363 à 366.
- 68 JORDAN, H.H.: Hemophilic Arthropathy.
Springfield, Illinois, Charles C.Thomas, 1958.
- 69 JORDAN, H.H.: Our present orthopedic management of hemophilia.
In: Brinkkons, K.M.:
The hemophiliacs, Internat.Symposium, Washington
1964.The University of North Carolina Press, 1964.
- 70 JORDAN, H.H.: Orthopedic aspects of hemophilia.
Acta Orthop. Belg., 31, 640 - 647, 1965.
- 71 JORDAN, H.H.: Hemophilia - Rehabilitation and Prophylaxis.
Proc.Virchow Med. Soc. N.Y. 26, 35 - 38, 1967.
- 72 KEY, J.A. : Reformation of synovial membrane in knees of rabbit after synovectomy.
J.Bone Jt. Surg. 7, 793, 1925.
- 73 KEY, J.A. : Hemophilic Arthritis (Bleedes Joints).
Ann. Sug. 1932, 95, 198 - 225.
- 74 KISKER, C.T., C.BURKE: Double - Blind Studies on the Use of Steroids in the Treatment of acute Hemarthrosis on Patients with Hemophilia.
New England J.Med., Vol 282, 12, 639 - 642, 1970.
- 75 KÖNIG, F. : Die Gelenkerkrankungen bei Blutern mit besonderer Berücksichtigung der Diagnose.
Sammlung klinischer Vorträge, Chirurgie N.F. 1 - 25, 233 - 242, 1890 - 94.
- 76 KOLLER, F., G.KRÜSI, P.LUCHSINGER : Über eine besondere Form haemorrhagischer Diathese.
Schweiz. Med.Wschr. 80, 1101, 1950.
- 77 KOLLER, F. : Therapie und Prophylaxe der Blutungen bei Haemophilie.
Schweiz. med.Wschr., 102, 810 - 814, 1972.
- 78 KRAUER- MEYER, B., H.J.KAUFMANN : Frühe Gelenkveränderungen bei Haemophilie.
Schweiz. med.Wschr. 97, 284 - 287, 1867.

- 79 KURME, A., P. OTTE, G. LANDBECK : Therapie der Folgezustände rezidivierender Gelenkblutungen.
In: Thies, H.A., G.Landbeck: Haemophilie, XI.
Hamburger Symposion über Blutgerinnung 1968. Stuttgart:
New York : F K.Schattauer 1969, S. 117 - 123.
- 80 LACK, C.H.:Chondrolysis in Arthritis.
J.Bone Jt. Surg, 41 - B, 384 - 387, 1959.
- 81 LANDBECK, G.: Beitrag zur Differenzierung und Therapie der haemo-
philen Gerinnungsstörung.
Z.f.Kinderheilk. 78, 480 - 496, 1956.
- 82 LANDBECK, G.: Über die Behandlung der Haemophilie.
Med.Welt 6, 295 - 303, 1960.
- 83 LANDBECK, G.: Therapie mit Faktor VIII und IX - Präparaten.
12.Tag der Deutsch.Ges.Hämat., Berlin 1966.
In Pettenkofer, H.: Gezielte Therapie mit Blutbe-
standteilen. München: Lehmanns- Verlag, 1968.
- 84 LANDBECK, G.: Häufigkeit und Schweregrad der Haemophilie. Ent-
wicklung der Blutungssymptomatik.
In : Thies, H.A., G.Landbeck Haemophilie XI. Hamburger
Symposion über Blutgerinnung 1968.
Stuttgart - New York : F.K. Schattauer Verlag 1969,
S. 27 - 37.
- 85 LANDBECK, G., A.KURME : Die haemophile Kniegelenksarthropathie.
Ein Beitrag zur Behandlung von Kniegelenksblutungen
und ihren Folgezuständen.
Mschr. f. Kinderhkd. 118, 2, 29 - 41, 1970.
- 86 LANDBECK, G., A.KURME : Blutungen in das Kniegelenk und ihre
Folgezustände.
Haemophilie-Blätter, 3, 2 - 17, 1971.
- 87 LANDBECK, G., A.KURME : Aktuelle Probleme der ärztlichen Ver-
sorgung Haemophiler.
Fortschr. Med. 90 Jg.(1972) 14, 525 - 529, 1972.
- 88 LAZARUS, G.S., J.L.DECKER, C.H.OLIVER, J.R.DANIELS, C.V.MULTZ,
FULLMER, H.M.: Collagenolytic activity of synovium in rheumatoid
arthritis.
New England J.Med. 279, 1968, 914 - 919, 1968.
- 89 LECHLER, E.: Therapie frischer Gelenksblutungen.
In : Thies, H.A., G.Landbeck: Haemophilie XI.
Hamburger Symposion über Blutgerinnung 1968.
F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1969,
S. 109 - 115 .
- 90 LINDNER, J.: Zur biochemischen Morphologie der rheumatoiden
Arthritis.
Verhdlg. Dtsch.Ges. Rheumat. Bd. 2,
Z.f.Rheumaforsch. Bd. 31, Suppl. 2, 10 - 26, 1972.

- 91 LINDY, S., J. KITTO, H. TURTO, P. ROKKAUEN, K. VAINIO : Lactate dehydrogenase in the synovial tissue in rheumatoid Arthritis.
Total activity and isoenzyme composition.
Clin. Chim. Acta, 31, 19 - 23, 1971.
- 92 LINDY, S., H. TURTO, J. KITTO, K. VAINIO : Origin of synovial Fluid Lactate dehydrogenase in Rheumatoid Arthritis.
Clin. Chim. Acta 35, 377 - 382, 1971.
- 93 LINSER : Beitrag zur Kasuistik der Blutergelenke.
Beiträge z. klin. Chir. 1896, XVII
Zit. n. Engels, H. 39.
- 94 LÖHR : Veränderungen im Hüftgelenk bei Blutern.
Dtsch. Z. Chir. 228, 234 - 248, 1930.
- 95 LOSSEN : Die Bluterfamilie Mampel aus Kirchheim bei Heidelberg.
Dtsch. Z. Chir. 7, 357, 1876.
- 96 LOTH, F. : Resection of the knee joint in a hemophiliac.
Chir. Narzad. Ruchn. Ortop. Pol. 28, 533 - 7, 1963.
- 97 LURIE, A. : The management of acute hemophilic hemarthrosis and muscle haematomata.
South African Med. J., 46, 656 - 659, 1972.
- 98 MARION, J., J. FAVRE - GILLY, Ch. PICAULT et G. GRAUTHIER : Découverte d'une hémophilie à l'occasion d'une intervention pour synovite villoeuse du coude.
Hémostase 1965, V, 69 à 71.
- 99 MARMOR, L. : Synovectomy in rheumatoid arthritis.
Clin. Orthop. 44, 151, 1966.
- 100 MARX, R. : Über Haemophilien und Pseudohaemophilien.
Münch. Med.-Wsch. 101, Nr. 20, 881 - 889 und Nr. 21, 924 - 927, 1959.
- 101 MAU, H. : Wachstumsfaktoren und reaktionen des gesunden und kranken kindlichen Hüftgelenkes.
Arch. orthop.-Unfall-Chir. 49, 427 - 452, 1957.
- 102 MILLER, E. H. : The management of deep soft tissue bleeding and hemarthrosis in hemophilia.
Clin. Orthop. 82, 92 - 107, 1972.
- 103 MOHING, W. : Die Synovectomie in der Behandlung des rheumatischen Kniegelenkes.
In: Rössler, H., R. Heister: Aktuelle Probleme des Rheumatismus.
F. K. Schattauer - Verlag, Stuttgart-New York, 1968, S. 181 - 186.

- 104 MÜLLER, M.E. : Die hüftnahen Femurosteotomien.
G.Thieme, Stuttgart, 1957.
- 105 OTTE, P.: Über das Wachstum der Gelenkknorpel.
A. Hüthig - Verlag, Heidelberg, 1965.
- 106 PAGE THOMAS, D.P.: The role of Lysosomes in Rheumatoid Disease.
Rheumatology, Basel, 1, 29 - 50, 1967.
- 107 PATEK, A.J., R.P.STETSON : Hemophilia I. The abnormal coagulation
of the blood and its relation to the blood platelets
J.Clin.Inv. 15, 331, 1936.
- 108 PATEK, A.J., F.H.L.TAYLOR : J.Clin.Inv., 16, 113, 1937
zit.n.Landbeck, G. 52.
- 109 PAVLOVSKY, A.: Contribution to the pathogenesis of haemophilia.
Blood, 2, 185, 1947.
- 110 PETERSON, O.H.: Das Blutergelenk und seine Beziehungen zu den
deformierenden Gelenkerkrankungen.
Langenb. Arch. Klin.Chir. 126, 456, 1923.
- 111 PIETROGRANDE, V., N.DIOGUARDI, P.M.MANNUCCI : Short - term
Evaluation of Synovectomy in Haemophilia.
Brit.Med.J., 2, 378 - 381, 1972.
- 112 PRIP BUUS, C.E.: Articular Changes in Hemophilia.
Acta radiologica, Vol XVI, 501 - 517, 1935.
- 113 POHLENZ, O.: zit.n.Boldero 17.
- 114 PUHL, W. : Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen
zur Frage früher Knorpelschädigungen durch
leucocytäre Enzyme.
Arch. orthop.Unfall-Chir. 70, 87 - 97 (1971).
- 115 PUHL, W.,H.O. DUSTMANN und K.P.SCHULITZ : Knorpelveränderungen
bei experimentellem Hämarthros.
Z.Orthop. 109, 475 - 486, 1971.
- 116 PUHL, W., H.O.DUSTMANN : Der Einfluß intraartikulärer Trasylol-
injektionen beim Hämarthros. Tierexperimentelle
Untersuchungen.
Z. Orthop. 110, 34 - 41, 1972.
- 117 RAMGREN, O. :Haemophilia in Sweden III.Symptomatology, with
special reference to differences between
haemophilia A and B.
Acta med. scand.; 171, 237, 1962.
- 118 REINECKE u.WOHLWILL: Über haemophile Gelenkerkrankung.
Arch. Klin.Chir. 154, 425 - 479, 1929.

- 119 RIZZA, C.R., J.M.MATTHEWS : Management of the Haemophilic Child.
Arch. Diseases. Childhood 47, 451 - 462, 1972.
- 120 RODNAN, G.P.: Some observations on experimental hemarthrosis and the pathogenesis of hemophilic arthrosis.
Lab.Invest. 8, 1278, 1959.
- 121 ROTHERMEL, J.E.: The changing prognosis in hemophilic arthropathy.
Southern Med.J. 62, 1340 - 1342, 1969.
- 122 ROY, S. and GHADIALLY, F.N.: Pathology of Experimental Haemarthrosis.
Ann.rheum.Dis. 25, 402, 1966, 415.
- 123 SALERNO, N.R., J.F.MENGES, P.F.BORNS :Arthrogramms in Hemophilia.
Radiology 102, 135 - 138, 1972.
- 124 SCHIMPF, K.: Comparison of Human Factor IX Preparations in Treatment of Hemophilia B.
Vortrag: II.Congr. of the Intern.Society on Thrombosis and Hemostasis, Oslo, Norway, July 12 th - 16 th, 1971.
- 125 SCHLÖBMAN, H.: Die Hämophilie.
Neue dt. Chirurgie, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1930.
- 126 SCHMIDT, E.W., G.LANDBECK : Beitrag zur Substitutionstherapie der Haemophilie A und B unter besonderer Berücksichtigung des Plasmafibrinogenspiegels.
Mschr. f.Kinderhkd., 120, 171 - 174, 1972.
- 127 SCHULER, B., H.GREILING, E.PETER : Biochemische Veränderungen in der Synovialflüssigkeit bei degenerativen Gelenkerkrankungen.
In : Stoffwechsel und degenerativer Rheumatismus, Symposium Bad Nauheim 1964. Der Rheumatismus, Bd. 36, Hrsg. V.R.Ott, Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1965, 74 - 87.
- 128 SCHULTZ, K.-P., W.BECKER : Die Kapselregeneration nach Synovectomy. arthrotischer Gelenke.
Arch.orthop.Unfall-Chir. 70, 14 - 25, 1971.
- 129 SEIFERT, E.: Die Chirurgie der Gelenke mit Ausschluß der Tuberkulose 5. Blutergelenk.
Die Chirurgie, 2, 543 - 545, 1940.
- 130 SEILER, G., G.WESELHO: Berichte über die Sonderkur für Mütter und ihre haemophilen Kinder.
Haemophilie - Blätter, 6, 45 - 51, 1972.
- 131 SMITH, C.M., G.E.MILLER, R.T.BRECKENRIDGE : Factor VIII Concentrates in Outpatient Therapy.
JAMA, 220, 1352 - 1354, 1972.

- 132 STORTI, E., A.TRALDI, E.TOSATTI, P.G.DAVOLI : Synovectomy for Haemophilic haemarthrosis.
Lancet Vol II, 572, 1968.
- 133 STORTI, E., A.TRALDI, E.TOSATTI and P.G.DAVOLI: Synovectomy, a New Approach to Haemophilic Arthropathy.
Acta Haematologica, Acta haemat. 41: 193 - 205 (1969)
- 134 STORTI, E., A. TRALDI, E.TOSATTI, G.DAVOLI : La synovectomie dans l' hémophilie.
Gazzetta Sanitaria, N.2, XIX Année 1970, 61 - 68.
- 135 STORTI, E., A.TRALDI, E.TOSATTI and P.G.DAVOLI : Synovectomy in haemophilic arthropathy.
Schweiz. med.Wschr., 100, 2005 - 2007, (1970).
- 136 STORTI, E., U.MAGRINI und E.ASCARI : Synovial Fibrinolysis and Haemophilic Haemarthrosis.
British Med.J., Vol 4., 812, 1971.
- 137 STORTI, E., E.ASCARI, R.TURPINI, E.MOLINARI, G. GAMBA, A.PETTENE: Epsilon - Aminocaproic Acid for Synovectomy in Haemophilic Patients.
Acta haemat. 47, 146 - 156, 1972.
- 138 STRÖDER, J., E.AMBS : Grundzüge der modernen Behandlung der Haemophilie A und B im Kindesalter.
Deutsche Med. Wschr., 93, Nr. 12 (1968), S.539 - 541.
- 139 STUART, J. S.H.DAVIES, R.A.CUMING, GIRDWOOD, R.H., A. DARG: Haemorrhagic Episodes in Haemophilia: 5 - year Prospective Study. Brit. med.J., 2, 1624 - 1626, 1966.
- 140 SWANTON, M.C.: Hemophilic Arthropathy in Dogs:
Lab. invest. 8, 1269 - 1277, 1959.
- 141 TENGBERG, J.E., O. Ramgren, L.Plengier : Hemophilic arthropathy.
Acta Rheum.Scand. 6, 135 - 143, 1960.
- 142 TILLMANN : Zur Frage der Blutergelenke.
Dtsch. Ärzteztg., 1900, 421
Zit. n.Chiari, H. 27.
- 143 TILLMANN, K., G. BINZUS : Der Energiestoffwechsel der Gelenke bei Arthrose und Arthritis und seine medikamentöse Beeinflussbarkeit.
Verh.Dtsch.Orthop. Ges. 55, Kongreß, 221 - 227, 1968
E.Enke, Stuttgart, 1969.
- 144 TRUETA, J.: The orthopedic management of hemophilia.
Proc. Roy.Soc. Med. 55, 1058 - 59, 1962.
- 145 TRUETA, J.: The orthopedic management of patients with haemophilia and Christmas disease. In: Biggs, R., R.G. Macfarlane : Treatment of Haemophilia and other Coagulation Disorders
Oxford : Blackwell Sci. Publ. "1966.

- 146 VAINIO, K.: Indications and Contraindications for Surgery in Rheumatoid Arthritis.
Rheumatism 22, 10, 1966.
- 147 VESELL, E.S., K.C.OSTERLAND, A.G.VEARN, H.G.KUNKEL : Iso-enzymes of lactic dehydrogenase, their alterations in arthritic synovial fluid and sera.
J. Clin. Invest. 41, 2012 - 2019, 1962.
- 148 VULLIET : Quelques remarques sur les manifestation articulaires de l' hemophilie.
Rev. med. de la Suisse Romande, 1902.
Zit. nach Heigl, R. 63.
- 149 WANKEN, J.J., E.J. EYRING, S.G. KONTRAS : Should Haemophilic Haemartroses be Aspirated ?
Lancet, Vol.II, 1253, 1969.
- 150 WEBB, J.B., A.S.DIXON: Hemophilia and hemophilic arthropathy.
A historial review and a clinical study of 42 cases.
Ann. Rheum. Dis. 19, 143 - 157, 1960.
- 151 WESELOH, G.G.SEILER : Beitrag zur konservativen Behandlung von Gelenkblutungen bei Hämophilen.
Z.Orthop. 110, 212 - 215, 1972.
- 152 WILLERT, G.:Persönliche Mitteilung.
- 153 WOLF, C.R., H.J.MANKIN: The Effect of Experimental Hemarthrosis on Articular cartilage of Rabbit Knee Joints.
J.Bone Surg. 47 - A, 1203 - 1210, 1965.
- 154 WOOD , K.A., M.T.SHAW : Haemophilic arthropathy.
A combined radiological and clinical study.
Br.J.Radiol. 42, 498 - 505, 1969.
- 155 YOUNG, J.M., A.C.HUDACEK: Experimental Production of Pigmented Villonodular Synovitis in Dogs.
Am. J. Pathol. 30, 799 - 812, 1954.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990